

# SUBSTITUTED PIPERAZINES AS MODULATORS OF THE MELANOCORTIN RECEPTOR

**Publication number:** JP2005503369 (T)

**Publication date:** 2005-02-03

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

**- international:** C07D295/18; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5377; A61P3/04; A61P3/10; A61P43/00; C07D205/04; C07D207/08; C07D207/09; C07D209/14; C07D209/18; C07D209/42; C07D211/26; C07D211/60; C07D211/62; C07D213/38; C07D213/81; C07D213/82; C07D215/48; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/26; C07D233/54; C07D233/64; C07D295/185; C07D317/60; C07D317/68; C07D319/16; C07D319/18; C07D401/12; C07D403/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D417/12; C07D451/02; C07D487/08; C07K5/06; C07K5/078; A61K38/00; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5375; A61P3/00; A61P43/00; C07D205/00; C07D207/00; C07D209/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D215/00; C07D217/00; C07D233/00; C07D295/00; C07D317/00; C07D319/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D409/00; C07D413/00; C07D417/00; C07D451/00; C07D487/00; C07K5/00; A61K38/00; (IPC1-7): C07D205/04; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5377; A61P3/10; A61P43/00; C07D209/18; C07D211/60; C07D213/81; C07D213/82; C07D215/48; C07D217/26; C07D233/64; C07D295/18; C07D317/68; C07D319/16; C07D401/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D417/12; C07D487/08

**- European:** C07D207/08; C07D205/04; C07D207/09; C07D209/14; C07D209/42; C07D211/26; C07D211/60; C07D211/62; C07D213/38; C07D213/81; C07D213/82; C07D215/48; C07D217/06; C07D217/14; C07D217/26; C07D233/64; C07D295/185; C07D317/60; C07D317/68; C07D319/18; C07D401/12; C07D403/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D417/12; C07D451/02; C07K5/06A1A1A; C07K5/06H1A; C07K5/06H2; C07K5/06T

**Application number:** JP20030515242T 20020725

**Priority number(s):** US20010307831P 20010725; US20020202823 20020724; WO2002US23926 20020725

**Also published as:**

 WO03009850 (A1)  
 US2003220324 (A1)  
 US7115607 (B2)  
 US2007265248 (A1)  
 US7560460 (B2)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 2005503369 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 03009850 (A1)**

Selected substituted piperazine compounds are effective for prophylaxis and treatment of diseases, such as obesity and the like. The invention encompasses novel compounds, analogs, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions and methods for prophylaxis and treatment of diseases and other maladies or conditions involving activation of the melanocortin receptor. The subject invention also relates to processes For making such compounds as well as to intermediates useful in such processes.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503369

(P2005-503369A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>		F 1	テーマコード (参考)
C 07 D 205/04		C 07 D 205/04	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/495		A 6 1 K 31/495	4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/496		A 6 1 K 31/496	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/5377		A 6 1 K 31/5377	4 C 0 5 4
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	4 C 0 5 5
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 547 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2003-515242 (P2003-515242)	(71) 出願人	500049716
(86) (22) 出願日	平成14年7月25日 (2002.7.25)		アムジエン・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月23日 (2004.1.23)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/023926		20-1789、サウザンド・オークス、
(87) 国際公開番号	W02003/009850		ワン・アムジエン・センター・ドライブ (
(87) 国際公開日	平成15年2月6日 (2003.2.6)		番地なし)
(31) 優先権主張番号	60/307,831	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成13年7月25日 (2001.7.25)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113332
(31) 優先権主張番号	10/202,823		弁理士 一入 章夫
(32) 優先日	平成14年7月24日 (2002.7.24)	(74) 代理人	100114188
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体のモジュレーターとしての置換ピペラジン

## (57) 【要約】

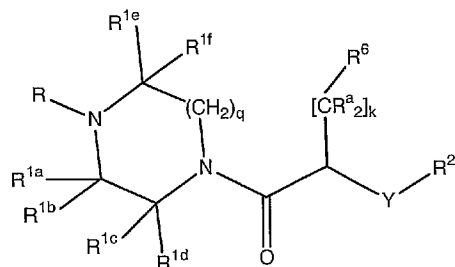
選択された置換ピペラジン化合物は、肥満等のような疾患の予防及び治療のために有効である。本発明は、メラノコルチン受容体の活性化を含む疾患及び他の疾病又は状態の予防と治療のための新規化合物、その類似体、プロドラッグ及び医薬適合性の塩、医薬組成物及び方法を含む。本発明はまた、そのような化合物を製造する方法ならびにそのような方法において有用な中間体に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1 :

## 【化 1】



I

10

〔式中、

Y は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{O}-$ であり；

R は、

a) アルキル、

b)  $-(\text{CH}_2)_n-$ シクロアルキル、c)  $-(\text{CH}_2)_n-$ アリール、及びd)  $-(\text{CH}_2)_n-$ ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $\text{R}^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $\text{R}^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $\text{R}^5$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており、

$\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、 $\text{R}^{1d}$ 、 $\text{R}^{1e}$ 、及び $\text{R}^{1f}$  は、独立して $\text{R}^4$  から選択されるか；若しくは $\text{R}^{1a}$ と $\text{R}^{1b}$ 、又は $\text{R}^{1d}$ と $\text{R}^{1c}$ はオキソを形成するか；若しくは $\text{R}^{1e}$ と $\text{R}^{1c}$ はアルキレニル又はアルケニレニル架橋を形成するか；若しくは $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、及び $\text{R}^{1d}$ はピペラジン環と共に、場合により置換された 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル環を形成し；

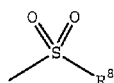
 $\text{R}^2$  は、

a) アルキル、

b)  $-(\text{CH}_2)_n-$ シクロアルキル、c)  $-(\text{CH}_2)_n-$ アリール、d)  $-(\text{CH}_2)_n-$ ヘテロシクリル、

## 【化 2】

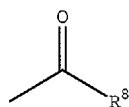
e)



及び

## 【化 3】

f)



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $\text{R}^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $\text{R}^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $\text{R}^5$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており、

$\text{R}^3$  は、H、ハロ、アミノ、ハロアルキル、アルキル、フェニル、ハロアルコキシ、及びアルコキシから独立して選択されるか；若しくは $\text{R}^3$ はアルケニレン架橋であり；

20

30

40

50

$R^4$  は、H、アルキル、 $-(CH_2)_n-$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-$ アリーール、 $-(CH_2)_n-$ ヘテロシクリル、ハロ、 $-(CH_2)_n-OR^9$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9C(O)R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^7$ 、 $-NR^9CO_2R^7$ 、シアノ、 $-COOR^9$ 、 $-(CH_2)_n-C=OR^7$ 、 $-(CH_2)_n-C=SR^7$ 、 $-(CH_2)_n-C=(NR^9)R^7$ 、 $-NR^9C=(NR^7)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_pN(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ 、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びハロアルコキシから選択され；

$R^5$  は、ハロ、 $-OR^9$ 、 $-NH SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、シアノ、 $-COR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_nN(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、ハロアルキル、及びハロアルコキシから選択され； 10

$R^6$  は、アリーール及びヘテロアリーールから選択され、但し、 $R^6$  は、1個又はそれ以上の $R^3$ で場合により置換されており；

$R^7$  は、H、アルキル、 $-(CH_2)_n-$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-$ アリーール、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル及びアルコキシから選択され；

$R^8$  は、

- a) ヘテロシクリル、 20
- b) アミノアルキル、
- c) アミノアルキルアミノ、
- d) アルキルアミノアルキルアミノ、
- e) アルキルアミノアルキル、
- f) アリーールアミノアルキル、
- g) アリーールアルキルアミノアルキル、
- h) ヘテロシクリルアルキルアミノアルキル、
- i) アリーール
- j) アルキル、
- k) アラルキル、 30
- l) ヘテロシクリルアルキル、
- m) シクロアルキルアルキル、
- n)  $-OR^9$ 、
- o) アミノアルコキシ、
- p)  $N-(\text{ヘテロシクリルアルキル})$ アミノ、
- q) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているアラルキル、及び

r) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているヘテロシクリルアルキレニル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリーール基は、 $R^4$ から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$ 及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$ から選択される1個から3個の基で場合により置換されており； 40

$R^9$  は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 、ヘテロシクリル $-(CH_2)_n-$ 、アリーール $-(CH_2)_n-$ 、アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキルアミノアルキル、ヘテロアリーールアミノアルキル、ヘテロアリーールアルキルアミノアルキル、アリーールアミノアルキル、アリーールアルキルアミノアルキル、ヘテロアリーールオキシアルキル、ヘテロアリーールアルキルオキシアルキル、アリーールアルキルオキシアルキル、アリーールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル及びア 50



ルコキシアルキルから選択され；

$R^a$  は、H 及びアルキルから独立して選択されるか、若しくは 2 個の  $R^a$  が共同してシクロアルキルを形成し；

k は、0 又は 1 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

p は、1 又は 2 であり；及び

q は、1 または 2 であり；

但し、 $R^6$  はオルト置換されていないこと；さらに、 $R^6$  はチエニルではないこと；さらに、 $R^2$  は非置換 5 員ヘテロシクリルではないこと；さらに、n が 0 であるとき及び R が  $-(CH_2)_n-$  アリールであるとき、R は  $R^4$  でオルト置換されていること；さらに、R は非置換 2-ピリミジン又はベンゾジオキサリルメチルではないこと；及びさらに、 $R^2$  は  $-(C=O)$  オキシラニルではないことを条件とする]

の化合物、及び医薬適合性のその塩。

#### 【請求項 2】

Y は、 $-NH$  又は  $-CH_2-$  であり；

R は、

a)  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$  シクロアルキル、

b) アリール

c) 非置換ベンジル、及び

d)  $-(CH_2)_n-4-10$  員ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び  $R^{1f}$  は、 $R^4$  から独立して選択されるか；若しくは  $R^{1a}$  と  $R^{1b}$ 、又は  $R^{1d}$  と  $R^{1c}$  はオキソを形成するか；若しくは  $R^{1e}$  と  $R^{1c}$  は  $C_{1-4}$  アルキレニル又は  $C_{2-4}$  アルケニレニル架橋を形成するか；若しくは  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び  $R^{1d}$  はピペラジン環と共に、場合により置換された 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル環を形成し；

$R^2$  は、

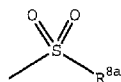
a)  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$  シクロアルキル、

b)  $-(CH_2)_n$  アリール、

c)  $-(CH_2)_n-4-10$  員ヘテロシクリル、

#### 【化 4】

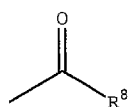
d)



及び

#### 【化 5】

e)



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；

$R^3$  は、H、ハロ、アミノ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ及び  $C_{1-6}$  アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^3$  は  $C_{2-4}$  アルケニレン架橋であり；

10

20

30

40

50

$R^4$  は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、 $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル、ハロ、 $-(CH_2)_n-OR^9$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^7$ 、 $-NR^9CO_2R^7$ 、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-(CH_2)_n-C(S)R^7$ 、 $-(CH_2)_n-C=(NR^9)R^7$ 、 $-NR^9C=(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9C(O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pN(R^9)_2$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ 、 $C_{1-6}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル及び $C_{1-6}$ -ハロアルコキシから選択され；

$R^5$  は、ハロ、 $-OR^9$ 、 $-NH SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、シアノ、 $-COR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_nN(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル及び $C_{1-6}$ -ハロアルコキシから選択され；

$R^6$  は、フェニル、ナフチル及び6員ヘテロアリーールから選択され、但し、 $R^6$  は、1個又はそれ以上の $R^3$  で場合により置換されており；

$R^7$  は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ -アリーール、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル及び $C_{1-6}$ -アルコキシから選択され；

$R^8$  は、

- a)  $4-10$ 員ヘテロシクリル、
- b) アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、
- c) アミノ- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、
- d)  $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、
- e)  $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、
- f) アリーールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、
- g) アリーール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、
- h)  $4-10$ 員ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、
- i) アリーール
- j)  $C_{1-6}$ -アルキル、
- k) アリーール- $C_{1-6}$ -アルキル、
- l) ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ -アルキル、
- m)  $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n-$ 、
- n)  $-OR^9$ 、
- o) アミノ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、
- p)  $N-(4-10$ 員ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ -アルキル)アミノ、
- q) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-6}$ -アルキルアミノで置換されているアリーール- $C_{1-6}$ -アルキル、及び

r) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-6}$ -アルキルアミノで置換されている $4-10$ 員ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ -アルキレニル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリーール基は、 $R^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

$R^{8a}$  は、

- a)  $5-10$ 員ヘテロシクリル、
- b) アリーール、及び
- c) ベンジル

から選択され、但し、前記アリーール及びヘテロシクリル基は、 $C_{1-6}$ -アルキル、ハロ

10

20

30

40

50

、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -ハロアルキル及び $\text{C}_{1-6}$ -ハロアルコキシから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

$\text{R}^9$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、アルケニル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $(\text{CH}_2)_n$ -、 $4-10$ 員ヘテロシクリル- $(\text{CH}_2)_n$ -、アリール- $(\text{CH}_2)_n$ -、アミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-5}$ -シクロアルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリールアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、アリールアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、アリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリールオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、アリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、アリールオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルチオ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -ヒドロキシアルキル及び $\text{C}_{1-6}$ -アルコキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルから選択され；

$\text{R}^a$  は、 $\text{H}$ 及び $\text{C}_{1-6}$ -アルキルから独立して選択されるか、若しくは2個の $\text{R}^a$ が共同して $\text{C}_{3-4}$ -シクロアルキルを形成し；

$k$  は、0又は1であり；

$m$  は、0、1又は2であり；

$n$  は、0、1、2又は3であり；及び

$p$  は、1又は2である、請求項1に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

#### 【請求項3】

$\text{Y}$  は、 $-\text{NH}$ であり；

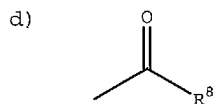
$\text{R}$  は、 $\text{R}^4$  から選択される1又は2個の基で場合により置換されたフェニルであり；

$\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、 $\text{R}^{1d}$ 、 $\text{R}^{1e}$ 、及び $\text{R}^{1f}$  は、 $\text{R}^4$  から独立して選択されるか；若しくは $\text{R}^{1a}$ と $\text{R}^{1b}$ 、又は $\text{R}^{1d}$ と $\text{R}^{1c}$ はオキソを形成し；

$\text{R}^2$  は、

- a)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、
- b)  $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、
- c)  $-(\text{CH}_2)_n-5-10$ 員ヘテロシクリル、及び

#### 【化6】



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $\text{R}^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $\text{R}^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

$\text{R}^3$  は、 $\text{H}$ 、クロロ、ブロモ、ヨード、フェニル、フルオロ、アミノ、 $\text{C}_{1-2}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルキル、 $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルコキシ及び $\text{C}_{1-2}$ -アルコキシから独立して選択され；

$\text{R}^4$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ -アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、シアノ、ニトロ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=(\text{NR}^{9a})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{C}=(\text{NR}^{9a})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-[\text{C}(\text{R}^7)_2]_p\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-[\text{CH}_2]_p\text{NR}^{9a}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-[\text{CH}_2]_p\text{NR}^{9a}\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{SO}_2$

$\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-2}$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルキル及び $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルコキシから選択され；

$\text{R}^5$  は、ハロ、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{[C(R}^7\text{)]}_n\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ から選択され；

$\text{R}^6$  は、1又は2個の $\text{R}^3$ で場合により置換されたナフチル又はフェニルであり；

$\text{R}^7$  は、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、アミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{2-4}$ -アルケニル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキルチオ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル及び $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシから選択され；

$\text{R}^8$  は、

a) アミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ、

b) アミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

c)  $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ、

d)  $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

e) フェニル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

f) フェニルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

g)  $4-10$ 員ヘテロシクリル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

h)  $\text{N}-(4-10$ 員ヘテロシクリル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル)アミノ、

i)  $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、

j)  $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、

k) アリール- $(\text{CH}_2)_n-$ 、

l)  $4-10$ 員ヘテロシクリル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、

m)  $\text{R}^{9a}\text{O}-$ 、

n) アミノ- $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ、

o) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているフェニル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、及び

p) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されている $4-10$ 員ヘテロシクリル- $\text{C}_{1-4}$ -アルキレニル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $\text{R}^4$ から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $\text{R}^4$ 及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $\text{R}^5$ から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

$\text{R}^{9a}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、 $4-10$ 員ヘテロシクリル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、及びフェニル- $(\text{CH}_2)_n-$ から選択され；

$\text{R}^{9b}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ -アルケニル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、 $4-10$ 員ヘテロシクリル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、フェニル- $(\text{CH}_2)_n-$ 、アミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリールアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、フェニルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、フェニル- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリールオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $5-6$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、フェニル- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、フェニルオキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルチオ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -ヒドロキシアルキル及び $\text{C}_{1-6}$ -アルコキシ- $\text{C}_{1-6}$ -アルキルから選択され；

$\text{R}^a$  は、独立して $\text{H}$ 又はメチルであり；

10

20

30

40

50

k は、1 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

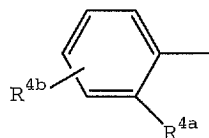
p は、1 又は 2 であり；及び

q は、1 である、請求項 2 に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項 4】

R は、

【化 7】



10

であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び  $R^{1f}$  は、H であり；

$R^2$  は、

a)  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -シクロアルキル、

b)  $-(CH_2)_n$ -フェニル、及び

c)  $-(CH_2)_n-6-10$ 員ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^{4b}$  から選択される 1 個から 2 個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^{4b}$  及びオキソから選択される 1 個から 2 個の基で場合により置換されており；

$R^3$  は、H、クロロ、プロモ、ヨード、フルオロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメトキシから独立して選択され；

$R^{4a}$  は、 $-(CH_2)_n-OR^{9a}$ 、4-6 員ヘテロシクリル、 $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-[CH_2]_pNR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NR^{9b}C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}CO_2R^{7b}$ 、 $-[CH_2]_pNR^{9b}C(O)R^{7a}$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R^{7a}$ 、ニトロ、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ 、 $-[C(R^{7a})_2]_pNR^{9a}R^{9b}$ 、 $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-S(O)_mR^{7a}$ 、及び  $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$  から選択され；

$R^{4b}$  は、H、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、 $-OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{9a}$ 、 $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R^{7a}$ 、ニトロ、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ 、 $-[C(R^{7a})_2]_pNR^{9a}R^{9b}$ 、 $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-S(O)_mR^{7a}$ 、 $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$ 、シアノ、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル及び  $C_{1-2}$ -ハロアルコキシから選択され；

$R^{7a}$  は、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル及び  $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

$R^{7b}$  は、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、 $C_{2-3}$ -アルケニル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル及び  $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

$R^{9a}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、4-10 員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、及びフェニル- $(CH_2)_n$ -から選択され；

$R^{9b}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、4-10 員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、フェニル- $(CH_2)_n$ -、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シ

20

30

40

50

クロアルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリールアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリールオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-ヒドロキシアルキル及びC<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選択され；

R<sup>a</sup> は、Hであり；

k は、1であり；

m は、2であり；

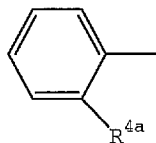
n は、0、1、2又は3であり；及び

p は、1又は2である、請求項3に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項5】

R は、

【化8】



であり、

R<sup>2</sup> は、インドリル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、フェニル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、ベンズオキサゾリル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、ベンズオキサゾリル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、ピリジル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -及び2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキサニル (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -から選択され；

R<sup>2</sup> は、R<sup>4b</sup> から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；

R<sup>3</sup> は、H、クロロ、プロモ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

R<sup>4a</sup> は、-NR<sup>9a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>、-C(O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>、-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-NR<sup>9a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、C<sub>1-3</sub>-アルキル-NR<sup>9a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>9a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-NR<sup>9a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>及びC<sub>1-3</sub>-アルキル-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>から選択され、

R<sup>5</sup> は、1又は2個のR<sup>3</sup>で場合により置換されたフェニルであり；

R<sup>7a</sup> は、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10員ヘテロシクリル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

R<sup>7b</sup> は、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>2-3</sub>-アルケニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10員ヘテロシクリル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

R<sup>9a</sup> は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、4-10員ヘテロシクリル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、及びフェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-から選択され；

R<sup>9b</sup> は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、4-10員ヘテロシクリル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、フェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリールアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル

10

20

30

40

50

、5-6員ヘテロアリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリールオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、5-6員ヘテロアリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-ヒドロキシアルキル及びC<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選択され；

kは、1であり；

mは、2であり；

nは、0、1、2又は3であり；及び

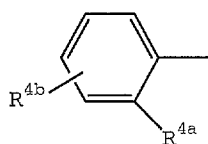
pは、1又は2である、請求項4に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

10

【請求項6】

Rは、

【化9】

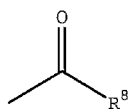


であり、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、及びR<sup>1f</sup>は、Hであり；

R<sup>2</sup>は、

【化10】



から選択され；

R<sup>3</sup>は、H、クロロ、ブロモ、ヨード、フルオロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメトキシから独立して選択され；

R<sup>4a</sup>は、-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>9a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-NR<sup>9a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、4-6員ヘテロシクリル、-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>、-C(O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>、-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>9b</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>9b</sup>C(O)R<sup>7a</sup>、-NR<sup>9b</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>及び-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>から選択され；

R<sup>4b</sup>は、H、C<sub>1-2</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10員ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、-OR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(S)R<sup>7</sup>、-[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、C<sub>1-2</sub>-ハロアルキル及びC<sub>1-2</sub>-ハロアルコキシから選択され；

R<sup>5</sup>は、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、及び-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>6</sup>は、1又は2個のR<sup>3</sup>で場合により置換されたフェニルであり；

R<sup>7a</sup>は、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10員ヘテロシクリル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

R<sup>7b</sup>は、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>2-3</sub>-アルケニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10員ヘテロシクリル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

20

30

40

50

$R^8$  は、

- a) アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、
  - b) アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - c)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、
  - d)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - e) フェニル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - f) フェニルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - g) 4-10員ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - h) N-(4-10員ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル)アミノ、
  - i)  $C_{1-4}$ -アルキル、
  - j) 場合により置換された $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、
  - k) アリール- $(CH_2)_n$ -、
  - l) 場合により置換された4-10員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、
  - m) アミノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、
  - n) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されている、場合により置換されたフェニル- $C_{1-4}$ -アルキル、及び
  - o) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されている、場合により置換された4-10員ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニル
- から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^{4b}$  から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^{4b}$  及びオキシ
- から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$  から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；

$R^{9a}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、4-10員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、及びフェニル- $(CH_2)_n$ -から選択され；  
 $R^{9b}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、4-10員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、フェニル- $(CH_2)_n$ -、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリールアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -ヒドロキシアルキル及び $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；

$R^a$  は、Hであり；

k は、1であり；

m は、2であり；

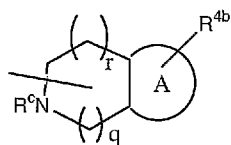
n は、0、1、2又は3であり；及び

p は、1又は2である、請求項3に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項7】

$R^8$  は、

【化11】



【式中、Aは、フェニル又は5-6員ヘテロアリールから選択され； $R^c$ は、H又はメチ

10

20

30

40

50



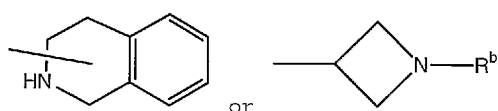
ルであり； $r$  は、0 又は 1 であり；及び  $q$  は、0 又は 1 である]

であるか、若しくは場合により置換されたアゼチジニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^8$  は、

【化 1 2】



[式中、 $R^b$  は、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  - 及びフェニル -  $(CH_2)_n$  - から選択される]

である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

キノリン - 6 - カルボン酸 [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - (4 - {2 - [1 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - (4 - {2 - [1 - (アセチル - メチル - アミノ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

キノリン - 6 - カルボン酸 [2 - (4 - {2 - [1 - (ビスシクロプロピルメチル - アミノ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - (4 - {2 - [1 - (イソブチル - メチル - アミノ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

キノリン - 6 - カルボン酸 [2 - (4 - {2 - [(ビスシクロプロピルメチル - アミノ) - メチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

キノリン - 6 - カルボン酸 [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - (4 - {2 - [(シクロプロピルメチル - プロピルアミノ) - メチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

N - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - (4 - {2 - [(シクロプロピルメチル - プロピルアミノ) - メチル] - 4 - フルオロフェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロピオンアミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - (4 - {2 - [1 - (メチルスルホニルメチルアミノ) - エチル] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - (4 - {2 - [(2 - アミノエチル) - メチルスルホニルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

アゼチジン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 2 - [4 - (2 - [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イルメチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - [3 - [(2 - アミノエチルカルバモイル) - メチル] - 4 - (2 - メチルスルホニルアミノフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - [4 - (2 - {1 - [(4 - アセチルアミノ - ベンジル) - メチルアミノ] - エチル} - フェニル) - ピペラジン

10

20

30

40

50

-1-イル] -1- (4-クロロベンジル) -2-オキソ-エチル] アミド ;  
 キノリン-6-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- (2- {1- [シ  
 クロプロピルメチル- (3-メチルブチル) アミノ] エチル} フェニル) -ピペラジン-  
 1-イル} -2-オキソ-エチル} アミド ;  
 キノリン-6-カルボン酸 [1- (4-クロロベンジル) -2- (4- {2- [1- (シ  
 クロヘキシルメチル-シクロプロピルメチル-アミノ) エチル] フェニル} -ピペラジン  
 -1-イル) -2-オキソ-エチル] アミド ;  
 キノリン-6-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (2- {1- [シ  
 クロプロピルメチル- (3-メチルスルファニルプロピル) アミノ] エチル} フェニル)  
 -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} アミド ;  
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2- {4- [4-プロ  
 モ-2- {1-メチルアミノ-エチル} -フェニル] -ピペラジン-1-イル} -1- (4-  
 クロロベンジル) -2-オキソ-エチル] アミド ;  
 キノリン-6-カルボン酸 [1- (4-クロロベンジル) -2- (4- {2- [1- (シ  
 クロプロピルメチル-チオフエン-3-イルメチルアミノ) エチル] フェニル} -ピペラ  
 ジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] アミド ;  
 キノリン-6-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプ  
 ロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) -フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-  
 -オキソ-エチル) アミド ;  
 1-イソブチル-アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4  
 - [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) -フェニル] -ピペラジ  
 ン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド ;  
 1- (2, 2-ジメチルプロピル) -アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベ  
 ンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) -フ  
 ェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド ;  
 1-シクロプロピルメチル-アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル)  
 -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) フェニル] -  
 ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド ;  
 4-ベンジルオキシ-N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプ  
 ロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) -フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2  
 -オキソ-エチル) ベンズアミド ;  
 N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチル  
 スルフォニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -3  
 -メチルアミノ-プロピオンアミド ;  
 N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチル  
 スルフォニルアミノ) -フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -  
 3, 4-ジメトキシベンズアミド ; 及び  
 ピペリジン-4-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロ  
 プロピルメチル-メチルスルフォニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2  
 -オキソ-エチル) アミド

から選択される、請求項1の化合物及び医薬適合性のその塩。

【請求項10】

式11:

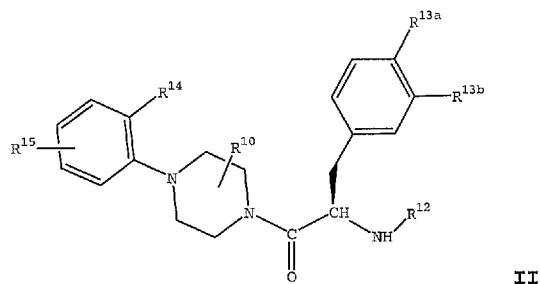
10

20

30

40

## 【化 1 3】



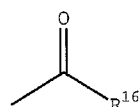
10

〔式中、

$R^{10}$  は、H、クロロ又はフルオロから選択されるか；若しくは  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  -アルキレン架橋であり；

$R^{12}$  は、場合により置換されたフェニル- $C_{1-2}$  -アルキレニル、場合により置換された5-10員ヘテロアリール及び

## 【化 1 4】



20

から選択され、但し、場合により置換されたヘテロシクリルはニトロ置換されていないことを条件とし；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、H、フェニル、フルオロ、ヨード、プロモ、クロロ、フェニル、 $C_{1-2}$  -アルキル、 $C_{1-2}$  -ハロアルキル及び  $C_{1-2}$  -アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、共同して  $C_{1-4}$  -アルケニレニル架橋を形成し；

$R^{14}$  は、 $R^{19}R^{20}N-$ 、 $R^{19}R^{20}N-C_{1-4}$  -アルキル、( $R^{21}R^{22}N-$ )(O)=C-、 $C_{1-4}$  -ハロアルキル、 $C_{2-4}$  -ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1-4}$  -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-4}$  -アルキル及び  $C_{1-4}$  -アルコキシカルボニルから選択され；

30

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-2}$  -ハロアルキル、 $C_{1-4}$  -アルキル、ハロ、 $-OR^{17}$ 、及び  $-N(R^{17})_2$  から選択され；

$R^{16}$  は、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-4}$  -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-4}$  -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-4}$  -アルキルアミノ- $C_{1-4}$  -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-4}$  -アルキルアミノ- $C_{1-4}$  -アルキル、
- h) アリールアミノ- $C_{1-4}$  -アルキル、
- i) アリール- $C_{1-4}$  -アルキルアミノ- $C_{1-4}$  -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$  -アルキルアミノ- $C_{1-4}$  -アルキル、
- k) アリール、但し、2置換アリールである場合は、アミノ又はクロロで2置換されていることを条件とする、
- l)  $C_{1-4}$  -アルキル、
- m) アラルキル、
- n) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$  -アルキル、但し、 $R^{16}$  が3-メチルインドール-1-イルエチルではないことを条件とする、
- o)  $C_{5-6}$  -シクロアルキル、

40

50

p)  $C_{1-4}$  - アミノアルコキシ、  
 q) ヘテロシクリル -  $C_{1-4}$  - アルコキシ、  
 r) N - (ヘテロシクリル -  $C_{1-4}$  - アルキル) アミノ、  
 s) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているアリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、及び  
 t) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているヘテロシクリル -  $C_{1-4}$  - アルキレニル

から選択され；

$R^{1-7}$  は、H、 $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

10

$R^{1-9}$  は、H、 $R^{2-3}$   $SO_2$  -、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、アミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロアリールアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリールアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリール -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロアリールオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリールオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリール -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  - アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ -  $C_{1-6}$  - アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $C_{1-6}$  - アルキルカルボニル、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルカルボニル及びヘテロアリールカルボニルから選択され；

20

$R^{2-0}$  は、H、 $C_{1-8}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{1-3}$  - アルキルスルホニル、アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ、ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

あるいは、 $R^{1-9}$  及び  $R^{2-0}$  は、窒素原子と共に 4 - 8 員ヘテロ環を形成し；

$R^{2-1}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{2-6}$  - アルケニル、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

30

$R^{2-2}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  - 及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

あるいは、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  は、アミド窒素原子と共に 4 - 7 員飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{2-3}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  - 及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；及び

m は、0、1 又は 2 であり；

40

アリール、ヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$  - ハロアルキル、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、クロロ、フルオロ、 $-OR^{1-7}$ 、 $-NR^{1-7}CO_2$   $R^{1-7}$ 、 $-NR^{1-7}SO_2R^{1-7}$ 、 $N(R^{1-7})_2$ 、シアノ、 $-COR^{1-7}$ 、 $-C(R^{1-7})_2N(R^{1-7})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{1-7})_2$ 、 $-S(O)_mR^{1-7}$ 、及び  $C_{1-3}$  - ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている]

の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項 11】

$R^{1-0}$  は、H であり；

$R^{1-3a}$  は、H、フェニル、ブロモ、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシから選択

50

され；

$R^{13b}$  は、Hであり；

$R^{15}$  は、H及び  $C_{1-2}$  - ハロアルキルから選択され；

$R^{17}$  は、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{3-6}$  - シクロアルキル、及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

$R^{19}$  は、H、 $R^{23} SO_2$  -、 $C_{1-6}$  - アルキル、アミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-5}$  - シクロアルキルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-5}$  - シクロアルキル- $C_{1-3}$  - アルキルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルチオ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルコキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、5-6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$  - アルキルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、フェニルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、フェニル- $C_{1-3}$  - アルキルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、5-6員ヘテロアリールオキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、フェニルオキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、フェニル- $C_{1-3}$  - アルコキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$  - アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$  - アルコキシ- $C_{1-3}$  - アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル- $C_{1-3}$  - アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、フェニル- $C_{1-3}$  - アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$  - アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリールカルボニル及び  $C_{1-2}$  - アルコキシカルボニルで場合により置換された  $-(CH_2)_n - C_{3-5}$  - シクロアルキルから 10 20 選択され；

$R^{20}$  は、H、 $C_{1-7}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{5-6}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n - 5$  又は 6 員ヘテロシクリル、 $C_{1-3}$  - アルキルスルホニル、アミノ- $C_{1-3}$  - アルキル及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

あるいは、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は、窒素原子と共に 4-8 員ヘテロ環を形成し；

$R^{21}$  は、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{2-3}$  - アルケニル、 $C_{1-3}$  - アルキルチオ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、アミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - [5$  又は 6 員ヘテロシクリル]、 $-(CH_2)_n - C_{5-6}$  - シクロアルキル、及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

$R^{22}$  は、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{4-6}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n - [5$  又は 6 員ヘテロシクリル] 及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され； 30

あるいは、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は、アミド窒素原子と共に 5-6 員ヘテロ環を形成し；及び

$R^{23}$  は、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{4-6}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n - [5$  又は 6 員ヘテロシクリル] 及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

フェニル及びヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$  - ハロアルキル、 $C_{1-2}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{4-6}$  - シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}CO$ 、 $R^{17}SO_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})_2$ 、シアノ、 $-COR^{17}$ 、 $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、及び  $C_{1-2}$  - ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項 10 に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。 40

#### 【請求項 12】

$R^{13a}$  は、H、プロモ及びクロロから選択され；

$R^{13b}$  は、Hであり；

$R^{14}$  は、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、 $R^{19}$

$R^{20}N$  -、 $R^{19}R^{20}N - C_{1-2}$  - アルキル及び  $(R^{21}R^{22}N - ) (O = ) C$  - から選択され；

$R^{15}$  は、H又はトリフルオロメチルであり；

$R^{17}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロ 50

ピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルプロピル、フェニルエチル、ベンジル及びフェニルから選択され；

$R^{1-9}$  は、H、 $R^{2-3}$   $SO_2$  -、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソペンチル、3-エチルブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロプ-2-イルメチル、 $R^{2-3}$   $SO_2$  -、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノエチル、ジイソブチルアミノエチル、ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル、ジ(3-エチルブチル)アミノエチル、フリルメチルアミノエチル、チエニルメチルアミノエチル、ベンジルアミノエチル、ジ(フリルメチル)アミノエチル、ジ(シクロヘキシルメチル)アミノエチル、ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル、ジ(チエニルメチル)アミノエチル、ジ(ベンジル)アミノエチル、フェニルメトキシエチル、ピリジルオキシメチル、メチルチオプロピル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、場合により置換されたチエニルメチルカルボニル、場合により置換されたベンジルカルボニル、場合により置換されたフェニルエチルカルボニル、場合により置換されたフェニルカルボニル及び場合により置換されたピリジルカルボニルから選択され；

$R^{2-0}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルスルホニル、アミノエチル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたイミダゾリル、場合により置換されたイミダゾリルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたフリルメチル、場合により置換されたピロリジニルメチル、場合により置換されたピリジルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル、及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

あるいは、 $R^{1-9}$  及び  $R^{2-0}$  は、窒素原子と共に、トリアゾリル、テトラゾリル、2-ピリドン、オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ペリジニル、4, 5-ジヒドロ-2-オキソ-オキサゾリル、1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピペリジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピペラジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)イミダゾリル、及び(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成し；

$R^{2-1}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メチルチオエチル、メチルチオメチル、メチルカルボニルアミノエチル、メチルカルボニルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、1-メチルピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピリジル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、4-クロロフェニルメチル、4-フェノキシフェニルエチル、ベンジル及びフェニルエチルから選択され；

$R^{2-2}$  は、H又はメチルであり；

あるいは、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  は共同して、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、4-アセチルピペラジニル及び4-メチルピペラジニルから選択される環を形成し；及び

$R^{2-3}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、場合により置換されたチエニル、場合により

10

20

30

40

50

置換されたフェニル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル、及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

フェニル及びヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル、ニトロ、シアノ、クロロ、メトキシ、フェニルオキシ、アセチル、アミノ、ジメチルアミノ及びアミノメチルから選択される１個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項１１に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項１３】

R<sup>1-4</sup> は、N-ピロリジニルカルボニル、N-モルホリノカルボニル、N-ピペリジニルエチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル、アミノエチルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、メチルチオエチルアミノカルボニル、メチルカルボニルアミノエチルアミノカルボニル、1-メチルピロリジニルエチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-メチル-N-フェネチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル、4-クロロフェニルメチルアミノカルボニル、フェノキシフェネチルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、4-アセチルピペラジニルカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、

1-(N-シクロプロピルメチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルカルボニルアミノ)エチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、1-(N-イソブチル-N-メチルアミノ)エチル、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノメチル、N, N-ジシクロプロピルメチルアミノメチル、1-(N-プロピル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、トリアゾリルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-イソプロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-プロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-オキソピリド-1-イルメチル、3-ピリジル-オキシメチル、2-メチルイミダゾール-1-イルメチル、テトラゾリルメチル、2, 5-ジメチルピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピペリジン-1-イルメチル、4, 5-ジヒドロ-2-オキソオキサゾール-3-イルメチル、ピロリジン-1-イルメチル、2, 6-ジメチルピペリジン-1-イルメチル、ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、1-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N, N-ジプロピルアミノ)エチル、1-(N, N-ジイソプロピルアミノ)エチル、1-(N-(1-エトキシカルボニル)シクロプロプ-2-イルメチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-メチルブチル)-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-メチルカルボニルアミノフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、N, N-ジメチルアミノメチル、N-シクロプロピルメチル-N-メチルスルホニルアミノメチル、1-(N-(3-チエニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-フェニルメトキシエチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-ピリジル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-ピロリジニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(3-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-アミノエチルアミノ)エチル、1-(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ)エチル、N, N-ジメチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノメチル、

N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-プロピルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-アミノエチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-(N', N'-ジメチルアミノエチル)アミノ、N-(N', N'-ジエチルアミノエチル)-N-メチ

10

20

30

40

50

ルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジプロピルアミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジイソブチルアミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジ（シクロプロピルメチル）アミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジ（2-フリルメチル）アミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジ（3-チエニルメチル）アミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（N'，N'-ジ（ベンジル）アミノエチル）-N-メチルスルホニルアミノ、N-（メチルスルホニル）-N-イソブチルアミノ、N-（メチルスルホニル）-N-メチルアミノ、N-（メチルスルホニル）-N-フェネチルアミノ、N-（メチルスルホニル）アミノ、N-（ベンジルスルホニル）アミノ、N-（プロピルスルホニル）アミノ、N-（フェニルスルホニル）アミノ、N-（メチルスルホニル）-N-フェニルプロピルアミノ、チエニルスルホニルアミノ、（2-ニトロフェニル）メチルスルホニルアミノ、（2，4，6-トリメチルフェニル）スルホニルアミノ、（2-シアノフェニル）スルホニルアミノ、

N-メトキシメチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（3-メトキシフェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルエチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（2-イミダゾリル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（4-メチル-5-イミダゾリル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（2-チエニルメチル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（3-チエニルメチル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（3-フリルメチル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（4-イミダゾリル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロペンチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルチオプロピル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N，N-ジ（シクロプロピルメチル）アミノ、

N-メトキシメチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-tert-ブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロブチルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-ブチル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘキシル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘプチル-N-アミノエチルアミノ、N-（3-エチルブチル）-N-アミノエチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-（3-メトキシフェニル）カルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルエチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ピリジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-チエニルメチル-N-アミノエチルアミノ、

アミノエチルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、N-シクロプロピルメチルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、メチルアミノカルボニルアミノ、1，1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル、2-オキソイミダゾリン-1-イル及び3-メチル-2-オキソイミダゾリン-1-イルから選択される、請求項12に記載の化合物、及び医

10

20

30

40

50

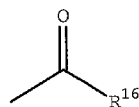


薬適合性のその塩。

【請求項 1 4】

$R^{1\ 2}$  は、

【化 1 5】



から選択され；及び

$R^{1\ 6}$  は、

- a) 4 - 6 員飽和ヘテロシクリル、
  - b) 10 員の部分飽和ヘテロシクリル、
  - c) 5 - 10 員ヘテロアリール、
  - d)  $C_{1-3}$  - アミノアルキル、
  - e)  $C_{1-3}$  - アミノアルキルアミノ、
  - f)  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ、
  - g)  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、
  - h) フェニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、
  - i) フェニル -  $C_{1-4}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、
  - j) ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、
  - k) フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、但し、 $R^{1\ 6}$  は、2 - メトキシフェニル、2 - フェノキシフェニル又は 2 - フェニルアミノフェニルではないことを条件とする、
  - l)  $C_{1-3}$  - アルキル、
  - m) フェニル -  $C_{1-2}$  - アルキル、
  - n) 5 - 10 員飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルメチル、
  - o) 5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、
  - p) 場合により置換された  $C_{5-6}$  - シクロアルキル、
  - q)  $C_{1-3}$  - アミノアルコキシ、
  - r) [5 又は 6 員ヘテロシクリル] -  $C_{1-3}$  - アルコキシ、
  - s) N - (5 - 10 員ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  - アルキル) アミノ、
  - t) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-3}$  - アルキルアミノで置換されているフェニル -  $C_{1-2}$  - アルキル、及び
  - u) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-3}$  - アルキルアミノで置換されている 5 又は 6 員ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  - アルキレニル
- から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

【請求項 1 5】

$R^{1\ 6}$  は、N - (ピペリジルメチル) アミノ、アミノプロピルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、N - メチルアミノメチル、N - (4 - クロロフェニル) アミノエチル、N - メチルアミノエチル、N, N - ジメチルアミノエチル、2 - アミノエチル、アミノプロポキシ、ピロリジニルメトキシ、N - メチルアミノエチルアミノ、3 - アミノシクロペンチル、4 - アミノシクロヘキシル、1 - アミノシクロヘキシル、2 - インドリル、オクタヒドロ - インドリル、1 - メチルインドール - 2 - イル、3 - ピリジル、2 - ピリジル、N - メチルベンゾピロリル、5 - ベンゾピロリル、2 - ベンゾフラン、ベンゾジオキサソリル、2 - ベンゾチエニル、4 - イミダゾリルメチル、(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシルメチル及びベンジルから選択される置換基で場合により N - 置換されている) 3 - アゼチジニル、6 - キノリル、2 - キノリル、3 - イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、N - メチルピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 2 - イル、5 - オキソピロリジン - 2 - イル、3 - フェニルピロリジン - 2 - イル、(1 - メチル - 5 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル)

10

20

30

40

50

ーピロリジンー3-イル)メチル、ピペリジンー1-イルエチル、チエニル、4-ピペリ  
 ジル、4-ピペリジルメチル、N-メチル-4-ピペリジル、N-メチル-2-ピペリジ  
 ル、N-エチル-4-ピペリジル、N-イソブチル-4-ピペリジル、3-ピペリジル、  
 3-(アミノメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフル  
 オロメチル)フェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニ  
 ル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、4-フルオ  
 ロフェニル、3-フルオロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、イソブ  
 ロピル、4-クロロフェニルメチル、ベンジル、フェニル-2-ヒドロキシエチル、1-  
 (アミノ)ベンジル、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)、ナフチル、(2-  
 ベンジルアミノ)エチル、イミダゾール-4-イル-(1-アミノ)エチル、フェニル  
 -1-(メチルアミノ)エチル及びフェニル-1-(アミノ)エチルから選択される、請  
 求項14に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

10

【請求項16】

N-[ (1R) -1-[ (3, 4-ジクロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S)  
 (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -1-[ (3, 4-ジクロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] アゼチジン  
 -3-イルカルボキサミド;

( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) -N-[ (1S) -1  
 -[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]  
 ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル]カルボキサミド;

20

N-[ (1R) -1-[ (4-メトキシフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-  
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジ  
 ニル) -2-オキソ-1-{ [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル]  
 ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -1-[ (2-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-  
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

30

N-[ (1R) -1-[ (3-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-  
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジ  
 ニル) -1-(ナフチルメチル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-  
 テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -1-[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] -2-アミノアセ  
 トアミド;

40

N-[ (1R) -1-[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (2S) (2-  
 ピペリジル))カルボキサミド;

N-[ (1R) -1-[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] -3-アミノプロ  
 パンアミド;

N-[ (1R) -1-[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル  
 スルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) -2-オキソエチル] -2-(メチルア  
 ミノ)アセトアミド;

N-[ (1R) -1-[ (4-クロロフェニル)メチル] -2-(4-{2-[ (メチル

50

スルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパンアミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ピペリジルカルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (2 S) - 2 - アミノ - 3 - イミダゾール - 4 - イルプロパンアミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - アミノブタンアミド;

10

((2 R) アゼチジン - 2 - イル) - N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] インドール - 2 - イルカルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (1 - メチルインドール - 2 - イル) カルボキサミド;

20

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (3 - クロロフェニル) カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (4 - クロロフェニル) カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (2 - メチルフェニル) カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (4 - メトキシフェニル) カルボキサミド;

30

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (2 - クロロフェニル) カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] (3, 4 - ジクロロフェニル) カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボキサミド;

40

2 H - ベンゾ [d] 1, 3 - ジオキサラン - 5 - イル - N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボキサミド;

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - フェニルアセトアミド;

50

- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-ピリジルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4-ピリジルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロパンアミド; 10
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-6-キノリルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-3-イルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル][3-(アミノメチル)フェニル]カルボキサミド; 20
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-ピペリジルカルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](2-アミノフェニル)カルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](1-メチル(2-ピペリジル))カルボキサミド; 30
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](1-メチル(4-ピペリジル))カルボキサミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-[(4-クロロフェニル)アミノ]プロパンアミド;
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)エチル]((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド; 40
- N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルカルボキサミド;
- N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-アミノエチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキサミド;
- N-[(1S)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソ 50

エチル] アゼチジン-3-イルカルボキサミド;

キノリン-6-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(シクロプロピルメチル-アミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-{2-[1-(アセチル-メチル-アミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 [2-(4-{2-[1-(ビスシクロプロピルメチル-アミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(イソブチル-メチル-アミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 [2-(4-{2-[1-(ビスシクロプロピルメチル-アミノ)メチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(シクロプロピルメチル-プロピルアミノ)メチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

N-[1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(シクロプロピルメチル-プロピルアミノ)メチル]-4-フルオロフェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-ピペリジン-1-イル-プロピオンアミド;

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(メチルスルホニルメチルアミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-{2-[1-(2-アミノエチル)-メチルスルホニルアミノ]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

アゼチジン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(2-[1, 2, 3] トリアゾール-2-イルメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]エチル} アミド;

30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-[3-[1-(2-アミノエチルカルバモイル)メチル]-4-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-(2-{1-[1-(4-アセチルアミノベンジル)メチルアミノ]エチル}フェニル)-ピペラジン-1-イル)-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-{1-[シクロプロピルメチル-(3-メチルブチル)アミノ]エチル}フェニル)-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル} アミド;

40

キノリン-6-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(シクロヘキシルメチル-シクロプロピルメチル-アミノ)エチル]フェニル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-{1-[シクロプロピルメチル-(3-メチルスルファニルプロピル)アミノ]エチル}フェニル)-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[4-ブromo-2-(1-メチルアミノ-エチル)フェニル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 [1-(4-クロロベンジル)-2-(4-{2-[1-(シ

50

クロプロピルメチル-チオフェン-3-イルメチルアミノ] エチル) フェニル} -ピペラジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] アミド;

キノリン-6-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド;

1-イソブチル-アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド;

1- (2, 2-ジメチルプロピル) -アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド;

1-シクロプロピルメチル-アゼチジン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド;

4-ベンジルオキシ-N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) ベンズアミド;

N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -3-メチルアミノ-プロピオンアミド;

N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -3, 4-ジメトキシベンズアミド;

ペリリジン-4-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (シクロプロピルメチル-メチルスルホニルアミノ) フェニル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) アミド;

N- [ (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2- (4- {2- [ (シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド;

N- [ (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2- (4- {2- [ (2-メチルプロピル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド;

N- [ (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2- (4- {2- [ (メチルスルホニル) (2-フェニルエチル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -2-オキソエチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド;

N- [ (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソ-2- (4- {2- [ (プロピルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) エチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド;

N- [ (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソ-2- (4- {2- [ (2-チエニルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) エチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド;

N- [2- (4- { (2R) -2- [ ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボニルアミノ] -3- (4-クロロフェニル) プロパノイル} -ピペラジニル) フェニル] -2-メチルプロパンアミド;

N- ( (1R) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2- {4- [2- ( { [ (2-ニトロフェニル) メチル] スルホニル} アミノ) フェニル] -ピペラジニル} -2-オキソエチル) ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド；

N - ( (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ 2 - (3 - ピリジルカルボニルアミノ) フェニル] ピペラジニル } エチル ) ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (4 - { 2 - [ (フェニルスルホニル) アミノ] フェニル } ピペラジニル) エチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - [ 4 - (2 - { [ベンジルスルホニル] アミノ } フェニル) ピペラジニル ] エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 2 - (4 - { 2 - [ (2 - アミノエチル) アミノ] フェニル } ピペラジニル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

[ 2 - (4 - { (2 R) - 2 - [ ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボニルアミノ ] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパノイル } ピペラジニル) フェニル ] - N, N - ジメチルカルボキサミド；

メチル 2 - (4 - { (2 R) - 2 - [ ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボニルアミノ ] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパノイル } ピペラジニル) ベンゾエート；

N - ( (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - { 4 - [ 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル ] ピペラジニル } - 2 - オキソエチル ) ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - ( (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ 2 - (ピロリジニルカルボニル) フェニル ] ピペラジニル } エチル ) ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ N - メチル - N - ベンジルカルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ 2 - (N - プロプ - 2 - エニルカルバモイル) フェニル ] ピペラジニル } エチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - [ 4 - (2 - { [ 4 - ベンジルピペラジニル ] カルボニル } フェニル) ピペラジニル ] エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ (4 - メチルピペラジニル) カルボニル ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - ( 2 - { [ 2 - (4 - { (2 R) - 2 - [ ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボニルアミノ ] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパノイル } ピペラジニル) フェニル ] カルボニルアミノ } エチル ) アセトアミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ N - メチル - N - (2 - フェニルエチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ N - (2 - メチルチオエチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキソエチル ] ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - [ 4 - (2 - { N - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] カルバモイル } フェニル) ピペラジニル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - ( (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (N - フェニルカルバモイル) フェニル ] ピペラジニル } エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - [ 4 - (2 - { N - [ 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル ] カルバモイル } フェニル) ピペラジニル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ; 10
- N - [ (1 R) - 2 - (4 - { 2 - [ (4 - アセチルピペラジニル) カルボニル ] フェニル } ピペラジニル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - [ 4 - (2 - { N - [ 2 - (3 - フェノキシフェニル) エチル ] カルバモイル } フェニル) ピペラジニル ] エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ N - (2 - フェニルエチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ; 20
- N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ N - (2 - ピペリジイルエチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - (4 - { 2 - [ N - (シクロヘキシルメチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - [ (1 R) - 2 - (4 - { 2 - [ N - (2 - アミノエチル) カルバモイル ] フェニル } ピペラジニル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ; 30
- N - [ (1 R) - 2 - (4 - { 2 - [ (ジメチルアミノ) メチル ] フェニル } ピペラジニル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - [ (1 R) - 2 - (4 - { 2 - [ (ジメチルアミノ) メチル ] フェニル } ピペラジニル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシエチル ] アゼチジン - 3 - イルカルボキサミド ;
- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - (4 - フェニルピペラジニル) エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ;
- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ; 40
- N - { (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシ - 2 - [ 4 - (2 - ピリジルメチル) ピペラジニル ] エチル } - 3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリルカルボキサミド ;
- N - [ (1 R) - 2 - (2, 5 - ジアザ - 5 - { 2 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] フェニル } ビシクロ [ 2. 2. 1 ] ヘプト - 2 - イル) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - オキシエチル } ( (3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキサミド ; 及び
- N - [ (1 R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチル
- 50



スルホニル) アミノ] フェニル} (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル)) - 2-オキソエチル] ((3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) カルボキサミド

から選択される、請求項15に記載の化合物及び医薬適合性のその塩。

【請求項17】

R<sup>1 2</sup> は、場合により置換されたベンジル及び場合により置換された5-10員ヘテロアリールから選択され、及びR<sup>1 3 a</sup> 及びR<sup>1 3 b</sup> は、独立してH又はクロロである、請求項12に記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>1 2</sup> は、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、4-クロロベンジル、ベンズオキサゾール-2-イル及び場合により置換されたベンジルから選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

(2R) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - [ベンジルアミノ] プロパン-1-オン；

(2R) - 2 - ( { [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] メチル } アミノ) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

(2R) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - [(2-ピリジルメチル) アミノ] プロパン-1-オン；

(2R) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2 - { [(4-クロロフェニル) メチル] アミノ } - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

(2R) - 2 - { [( (2R) - ピロリジン-2-イル) メチル] アミノ } - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

(2R) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2 - [(インドール-2-イルメチル) アミノ] - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

(2R) - 2 - { [( (3S) - (3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) メチル] アミノ } - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

(2R) - 2 - [(2H, 3H-ベンゾ[3, 4-e] 1, 4-ジオキシシン-6-イルメチル) アミノ] - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン；

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2-オキソエチル] [( (2R) ピロリジン-2-イル) メトキシ] カルボキサミド；

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2-オキソエチル] (3-アミノプロポキシ) カルボキサミド；

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2-オキソエチル] [(3-アミノプロピル) アミノ] カルボキサミド；

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2-オキソエチル] [(4-ピペリジルメチル) アミノ] カルボキサミド；及び

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2-オキソエチル] - { [2 - (メチル

10

20

30

40

50

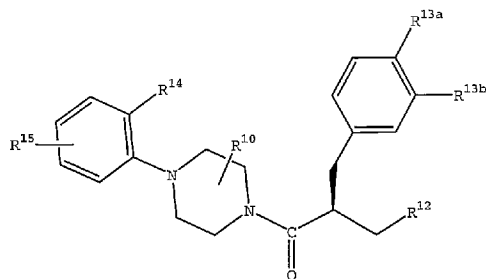
アミノ) エチル] アミノ} カルボキサミド

から選択される、請求項 18 に記載の化合物及び医薬適合性のその塩。

【請求項 20】

式 III :

【化 16】



III

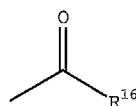
10

[式中、

$R^{10}$  は、H、クロロ又はフルオロから選択されるか；若しくは  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  - アルキレン架橋であり；

$R^{12}$  は、場合により置換されたフェニル- $C_{1-2}$  - アルキレニル、場合により置換された 5-10 員ヘテロアリール及び

【化 17】



20

から選択され；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、H、フルオロ、ヨード、ブロモ、クロロ、フェニル、 $C_{1-2}$  - アルキル、 $C_{1-2}$  - ハロアルキル及び  $C_{1-2}$  - アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、共同して  $C_{1-4}$  - アルケニレニル架橋を形成し；

$R^{14}$  は、 $R^{19}R^{20}N-$ 、 $R^{19}R^{20}N-C_{1-4}$  - アルキル、( $R^{21}R^{22}N$  -) (O=) C -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル、 $C_{2-4}$  - ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1-4}$  - アルキル、アリールオキシ- $C_{1-4}$  - アルキル及び  $C_{1-4}$  - アルコキシカルボニルから選択され；

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-2}$  - ハロアルキル、 $C_{1-4}$  - アルキル、ハロ、-OR<sup>17</sup>、及び -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub> から選択され；

$R^{16}$  は、

- a) 4-6 員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10 員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 場合により置換された 5-10 員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-4}$  - アミノアルキル、
- e)  $C_{1-4}$  - アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-4}$  - アルキルアミノ- $C_{1-4}$  - アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-4}$  - アルキルアミノ- $C_{1-4}$  - アルキル、
- h) アリールアミノ- $C_{1-4}$  - アルキル、
- i) アリール- $C_{1-4}$  - アルキルアミノ- $C_{1-4}$  - アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$  - アルキルアミノ- $C_{1-4}$  - アルキル、
- k) o アリール、但し、2 置換アリールである場合は、アミノ又はクロロで 2 置換されていることを条件とする、
- l)  $C_{1-4}$  - アルキル、
- m) o アリール- $C_{1-4}$  - アルキル、

40

50

n) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル、但し、 $R^{1-6}$  が 3-メチルインドール-1-イルエチルではないことを条件とする、

o)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、

p)  $C_{1-4}$ -アミノアルコキシ、

q) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルコキシ、

r) N-(ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル) アミノ、

s) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、及び

t) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニル

から選択され；

$R^{1-7}$  は、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

$R^{1-9}$  は、H、 $R^{2-3} SO_2$ -、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル及びヘテロアリールカルボニルから選択され；

$R^{2-0}$  は、H、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

あるいは、 $R^{1-9}$  及び  $R^{2-0}$  は、窒素原子と共に 4-8 員ヘテロ環を形成し；

$R^{2-1}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

$R^{2-2}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル及び $-(CH_2)_n$ -アリールから選択され；

あるいは、 $R^{2-1}$  及び  $R^{2-2}$  は、アミド窒素原子と共に 4-7 員飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{2-3}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル及び $-(CH_2)_n$ -アリールから選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

アリール、ヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{1-7}$ 、 $-NR^{1-7}CO_2$ 、 $R^{1-7}$ 、 $-NR^{1-7}SO_2$ 、 $R^{1-7}$ 、 $N(R^{1-7})_2$ 、シアノ、 $-COR^{1-7}$ 、 $-C(R^{1-7})_2N(R^{1-7})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{1-7})_2$ 、 $-S(O)_mR^{1-7}$ 、及び  $C_{1-3}$ -ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている]

の化合物、及び医薬適合性のその塩。

10

20

30

40

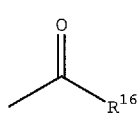
50

## 【請求項 21】

式中、 $R^{10}$  は、Hであり；

$R^{12}$  は、

## 【化 18】



場合により置換されたベンジル及び場合により置換された 5-10 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、H、プロモ、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

$R^{14}$  は、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、 $R^{19}$   $R^{20}$  N-、 $R^{19}$   $R^{20}$  N- $C_{1-2}$ -アルキル及び ( $R^{21}$   $R^{22}$  N-) (O=) C-から選択され；

$R^{15}$  は、H 及び  $C_{1-2}$ -ハロアルキルから選択され；

$R^{16}$  は、

- a) 4-6 員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10 員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10 員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-3}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-3}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- h) フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- i) フェニル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- k) フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、
- l)  $C_{1-3}$ -アルキル、
- m) フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、
- n) 5-10 員飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルメチル、
- o) 5-6 員ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、
- p)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、
- q)  $C_{1-3}$ -アミノアルコキシ、
- r) [5又は6員ヘテロシクリル]- $C_{1-3}$ -アルコキシ、
- s) N-(5-10 員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、
- t) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されているフェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、及び
- u) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は  $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されている 5 又は 6 員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキレニル

から選択され；  
 $R^{17}$  は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

$R^{19}$  は、H、 $R^{23}$  SO<sub>2</sub> -,  $C_{1-6}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-5}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6 員ヘテロアリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6 員ヘテロアリール

オキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルカルボニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリールカルボニル及びC<sub>1-2</sub>-アルコキシカルボニルで場合により置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-5</sub>-シクロアルキルから選択され；

R<sup>20</sup>は、H、C<sub>1-7</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5-6員ヘテロシクリル、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

あるいは、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>は、窒素原子と共に5-6員ヘテロ環を形成し；

R<sup>21</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>2-3</sub>-アルケニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5又は6員ヘテロシクリル]、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

R<sup>22</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5又は6員ヘテロシクリル]及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

あるいは、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>は、アミド窒素原子と共に5-6員ヘテロ環を形成し；

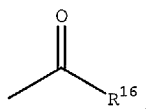
R<sup>23</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5又は6員ヘテロシクリル]及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルから選択され；

フェニル及びヘテロシクリルは、C<sub>1-2</sub>-ハロアルキル、C<sub>1-2</sub>-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-シクロアルキル、クロロ、フルオロ、-OR<sup>17</sup>、-NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、-NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、-N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、-COR<sup>17</sup>、-C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>、ニトロ、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>17</sup>、及びC<sub>1-2</sub>-ハロアルコキシから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項20に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

#### 【請求項22】

R<sup>12</sup>は、オキサゾリルピリジル、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルメチル、2,2-ジメチル-オキサゾリジニル及び

#### 【化19】



から選択され；

R<sup>13a</sup>は、H、プロモ及びクロロから選択され；

R<sup>13b</sup>は、Hであり；

R<sup>14</sup>は、N-ピロリジニルカルボニル、N-モルホリノカルボニル、N-ピペリジニルエチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル、アミノエチルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、メチルチオエチルアミノカルボニル、メチルカルボニルアミノエチルアミノカルボニル、1-メチルピロリジニルエチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-メチル-N-フェネチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、4-クロロフェニルメチルアミノカルボニル、フェノキシフェネチルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、4-アセチルピペラジニルカルボニル、イソプロピルアミノカル

10

20

30

40

50

ボニル、

1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) エチル、1 - (N - メチル - N - メチルカルボニルアミノ) エチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、1 - (N - イソブチル - N - メチルアミノ) エチル、N - シクロプロピルメチル - N - プロピルアミノメチル、N - ジシクロプロピルメチルアミノメチル、1 - (N - プロピル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ) エチル、トリアゾリルメチル、イミダゾール - 1 - イルメチル、2 - イソプロピルイミダゾール - 1 - イル - メチル、2 - プロピルイミダゾール - 1 - イル - メチル、2 - オキソ - ピリド - 1 - イル - メチル、3 - ピリジル - オキシメチル、2 - メチルイミダゾール - 1 - イル - メチル、テトラゾリルメチル、2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イルメチル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル - メチル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル - メチル、4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソ - オキサゾール - 3 - イル - メチル、ピロリジン - 1 - イルメチル、2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イルメチル、ピペラジン - 1 - イル - メチル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル - メチル、ピペリジン - 1 - イル - メチル、1 - (N - エチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジプロピルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) エチル、1 - (N - (1 - エトキシカルボニル) シクロプロプ - 2 - イルメチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (2 - メチルブチル) - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (4 - メチルカルボニルアミノフェニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - メチルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、N, N - ジメチルアミノメチル、N - シクロプロピルメチル - N - メチルスルホニルアミノメチル、1 - (N - (3 - チエニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - フェニルメトキシエチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (2 - メトキシフェニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (4 - ピリジル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (2 - ピロリジニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (3 - メトキシフェニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (4 - メトキシフェニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - メチル - N - アミノエチルアミノ) エチル、1 - (N - シクロヘキシルメチル - N - メチルアミノ) エチル、N, N - ジメチルアミノメチル、N - (1 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノメチル、N - (1 - ヒドロキシエチル - N - メチルアミノメチル、

10

20

30

N - プロピル - N - メチルスルホニルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - プロピルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - アミノエチルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - (N', N' - ジメチルアミノエチル) アミノ、N - (N', N' - ジエチルアミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジプロピルアミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジイソブチルアミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジ - t e r t - ブチルメチルアミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジ (シクロプロピルメチル) アミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジ (2 - フリルメチル) アミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジ (3 - チエニルメチル) アミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (N', N' - ジ (ベンジル) アミノエチル) - N - メチルスルホニルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - イソブチルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - メチルアミノ、N - (メチルスルホニル) - N - フェネチルアミノ、N - (メチルスルホニル) アミノ、N - (ベンジルスルホニル) アミノ、N - (プロピルスルホニル) アミノ、N - (フェニルスルホニル) アミノ、N - (メチルスルホニル) - N - フェニルプロピルアミノ、チエニルスルホニルアミノ、(2 - ニトロフェニル) メチルスルホニルアミノ、(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニルアミノ、(2 - シアノフェニル) スルホニルアミノ、

40

N - メトキシメチルカルボニル - N - シクロプロピルメチルアミノ、N - メチルカルボニル - N - シクロプロピルメチルアミノ、N - フェニルカルボニル - N - シクロプロピルメ

50

チルアミノ、N-（3-メトキシフェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、  
 N-ベンジルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルエチル-N-  
 シクロプロピルメチルアミノ、N-（2-イミダゾリル）-N-シクロプロピルメチル  
 アミノ、N-（4-メチル-5-イミダゾリル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-  
 （2-チエニルメチル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、  
 N-（3-チエニルメチル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（3-フリルメチ  
 ル）-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-（4-イミダゾリル）-N-シクロプロピ  
 ルメチルアミノ、N-シクロペンチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-  
 シクロヘキシルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルチオプロピ  
 ル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-シクロプロピルメチ  
 ルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブ  
 チルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチル-N-シクロプロピルメ  
 チルアミノ、N-イソブチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロプロピルカ  
 ルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N、N-ジ（シクロプロピルメチル）アミ  
 ノ、N-メトキシメチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチルカルボニル-  
 N-アミノエチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-  
 イソブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-tert-ブチルカルボニル-N-  
 アミノエチルアミノ、N-プロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチ  
 ルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチル-N-アミノエチルアミノ、N-プロ  
 ピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピル-N-アミノエチルアミノ、N-  
 シクロプロピルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロブチルメチル-N-アミノ  
 エチルアミノ、N-ブチル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチル-N-アミノエチル  
 アミノ、N-ヘキシル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘプチル-N-アミノエチルアミ  
 ノ、N-（3-エチルブチル）-N-アミノエチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニ  
 ル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-  
 （3-メトキシフェニル）カルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ベンジルカルボニ  
 ル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルエチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ  
 、N-ピリジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-チエニルメチル-N-アミノ  
 エチルアミノ、アミノエチルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、N-シクロプロピルメ  
 チルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、トリフルオロメチル  
 、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、メチルアミノカルボニルアミノ、1、  
 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル及び  
 3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イルから選択され；  
 R<sup>1-5</sup> は、H又はトリフルオロメチルであり；  
 R<sup>1-6</sup> は、N-（ピペリジルメチル）アミノ、アミノプロピルアミノ、アミノメチル、ア  
 ミノエチル、アミノプロピル、N-メチルアミノメチル、N-（4-クロロフェニル）ア  
 ミノエチル、N-メチルアミノエチル、N、N-ジメチルアミノエチル、2-アミノエチ  
 ル、アミノプロポキシ、ピロリジニルメトキシ、N-メチルアミノエチルアミノ、3-ア  
 ミノシクロペンチル、4-アミノシクロヘキシル、1-アミノシクロヘキシル、2-イン  
 ドリル、オクタヒドロ-インドリル、1-メチルインドール-2-イル、3-ピリジル、  
 2-ピリジル、N-メチルベンゾピロリル、5-ベンゾピロリル、2-ベンゾフラン、ベ  
 ンゾジオキソリル、2-ベンゾチエニル、4-イミダゾリルメチル、（メチル、エチル、  
 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシルメチル及びベ  
 ンジルから選択される置換基で場合によりN-置換されている）3-アゼチジニル、6-  
 キノリル、2-キノリル、3-イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、N-メチルピ  
 ロリジン-2-イル、ピロリジン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、3-フ  
 エニルピロリジン-2-イル、（1-メチル-5-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）  
 -ピロリジン-3-イル）メチル、チエニル、4-ピペリジル、4-ピペリジルメチル、  
 N-メチル-4-ピペリジル、N-メチル-2-ピペリジル、N-エチル-4-ピペリジ  
 ル、N-イソブチル-4-ピペリジル、3-ピペリジル、3-（アミノメチル）フェニル

、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、イソプロピル、4-クロロフェニルメチル、ベンジル、フェニル-2-ヒドロキシエチル、1-(アミノ)ベンジル、2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)、ナフチル、(2-ベンジルアミノ)エチル、イミダゾール-4-イル-(1-アミノ)エチル、フェニル-1-(メチルアミノ)エチル及びフェニル-1-(アミノ)エチルから選択され；

$R^{17}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルプロピル、フェニルエチル、ベンジル及びフェニルから選択され；

$R^{19}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソペンチル、3-エチルブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロプ-2-イルメチル、 $R^{23}SO_2-$ 、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノエチル、ジイソブチルアミノエチル、ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル、フリルメチルアミノエチル、チエニルメチルアミノエチル、ベンジルアミノエチル、ジ(フリルメチル)アミノエチル、ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル、ジ(チエニルメチル)アミノエチル、ジ(ベンジル)アミノエチル、フェニルメトキシエチル、ピリジルオキシメチル、メチルチオプロピル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、場合により置換されたベンジルカルボニル、場合により置換されたフェニルエチルカルボニル、場合により置換されたフェニルカルボニル及び場合により置換されたピリジルカルボニルから選択され；

$R^{20}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルスルホニル、アミノエチル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたイミダゾリル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたフリルメチル、場合により置換されたピロリジニルメチル、場合により置換されたピリジルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル、及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

あるいは、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は、窒素原子と共に、トリアゾリル、テトラゾリル、2-ピリドン、オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ペリジニル、4,5-ジヒドロ-2-オキソ-オキサゾリル、1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピペリジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピペラジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)イミダゾリル、及び(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された)ピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成し；

$R^{21}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メチルチオエチル、メチルチオメチル、メチルカルボニルアミノエチル、メチルカルボニルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、1-メチルピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピリジル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、4-クロロフェニルメ

10

20

30

40

50



チル、4-フェノキシフェニルエチル、ベンジル及びフェニルエチルから選択され；

$R^{22}$  は、H又はメチルであり；

あるいは、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は、アミド窒素原子と共にピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、4-アセチルピペラジニル及び4-メチルピペラジニルから選択される環を形成し；及び

$R^{23}$  は、H、メチル、エチル、プロピル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル、及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

フェニル及びヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル、ニトロ、シアノ、クロロ、メトキシ、フェニルオキシ、アセチル、アミノ、ジメチルアミノ及びアミノメチルから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項21に記載の化合物、及び医薬適合性のその塩。

10

【請求項23】

医薬適合性の担体及び請求項1から22のいずれかに記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項24】

請求項1から22に記載の化合物の有効量を投与することを含む、被験対象において肥満を治療する方法。

【請求項25】

請求項1から22に記載の化合物の有効量を投与することを含む、被験対象において糖尿病を治療する方法。

20

【請求項26】

請求項1から22に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類においてGタンパク質共役受容体の活性化に関連する疾患を治療する方法。

【請求項27】

前記受容体がメラノコルチン受容体である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記メラノコルチン受容体がMC4Rである、請求項27に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、一般に医薬品化学の分野、より明細には、新規化合物及び抗肥満薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

脂肪なし体重に対する体脂肪の過剰と定義される肥満は、他の疾患に寄与し、また他の疾患を合併する。例えば、肥満は、高血圧、脂血症、2型糖尿病、冠状動脈疾患、卒中、胆嚢疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸及び呼吸器系の問題、ならびに子宮内膜、乳房、前立腺及び結腸の癌による死亡の危険性を実質的に上昇させる。今日、米国における予防可能な死亡の主要原因として、肥満は重要な公衆衛生の課題となっている。

40

【0003】

現在、過剰体重は  $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$  のボディマス指数 (BMI) と定義され、肥満は  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  と定義される。米国及びオーストラリアの成人人口の60%以上が、過剰体重 ( $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$  のボディマス指数) 又は肥満 ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) である。成人の20%以上がこの後者のカテゴリーに含まれる。

【0004】

肥満の原因は極めて複雑であり、単なる自発的過食の結果ではない。むしろ、肥満者と正常被験者の間で認められる識別的体組成は、代謝及び神経/代謝相互作用の両方の相違から生じる。

【0005】

50

体重減少及び体重維持の目的は、健康上の危険性を低下させることである。体重が回復すれば、健康上の危険性は上昇する。体重減少した患者の大部分がもとの体重を回復しており、それ故患者と開業医にとっての課題は体重減少を維持することである。体重減少した後に体重を回復する傾向のゆえに、肥満の治療を助けるための長期的な薬剤の使用が、慎重に選択された患者に対して指示されることがある。

#### 【0006】

体重減少を促進するために使用される薬剤は、伝統的に食欲抑制剤 (anorexiants 又は appetite suppressants) である。3つのクラスの食欲抑制剤が開発されており、それらのいずれもが脳内の神経伝達物質に影響を及ぼす。それらは次のように設計しうる：(1) ドーパミン及びノルエピネフリンなどのカテコールアミンに影響するもの；(2) セロトニンに影響を及ぼすもの；及び(3) 2つ以上の神経伝達物質に影響するもの。これらの薬剤は、シナプス間隙へのドーパミン、ノルエピネフリン又はセロトニンの分泌を上昇させることによって、これらの神経伝達物質のニューロンへの再取込みを阻害することによって、若しくは両方の機序の組合せによって作用する。シブトラミン (sibutramine) はノルエピネフリンとセロトニンの再取込みを阻害する。オルリスタット (orlistat) は食欲抑制剤ではなく、異なる作用機構を有しており、脂肪吸収の約3分の1を遮断する。

10

#### 【0007】

長期使用に関してFDAによって承認されている体重減少薬は、同じく付随する肥満関連危険因子又は疾患を有するBMI > 27の患者にとって、食事療法及び身体運動の補助として有用であると考えられる。薬剤療法についての我々の概念は過去数年間で根本的に変化した。

20

#### 【0008】

標的として最近関心を集めているのは、メラノコルチン受容体ファミリーである。メラノコルチン (「MC」) の語は、膜貫通Gタンパク質共役受容体を通して多様な生理的機能を調節するペプチドホルモンのファミリーを表わす。メラノコルチンは、 $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSH及び $\gamma$ -MSHなどのメラニン細胞刺激ホルモン (MSH)、ならびに副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を含む。メラノコルチン (MC) 受容体 (「MCR」) は、副腎機能、コルチゾール及びアルドステロンの産生、メラノサイトの増殖の制御と色素産生、体温調節、免疫調節及び痛覚消失を含む、様々な生理的作用を仲介する細胞表面タンパク質のグループである。この数年間に、5つの異なるメラノコルチン受容体サブタイプが特定された。MCR1、MCR2、MCR3、MCR4及びMCR5と称される5つのMC受容体はすべて、cAMPに刺激性に共役する。MCR1、MCR3、MCR4及びMCR5はMSH受容体のサブタイプを構成する。MCRは、アデニルシクラーゼを刺激してcAMPを生成する。

30

#### 【0009】

MC1受容体はメラノサイト及び黒色腫に存在し、皮膚の色素沈着に関与する。MCR2受容体はACTH受容体であり、主として副腎に存在する。MCR2は副腎ステロイド生成において役割を果たす。MCR3についてのmRNAは、脳ならびに胎盤及び腸管組織において見出された。MCR4受容体は主として脳で認められた。MCR5受容体は、脳ならびにいくつかの末梢組織で発現され、外分泌腺機能に関わってきた。

40

#### 【0010】

メラノコルチンペプチドはまた、いくつかの他の生理的作用も仲介する。それらは、動機付け、学習、記憶、行動、炎症、体温、疼痛知覚、血圧、心拍数、血管緊張、ナトリウム排泄増加、脳血流、神経生長と修復、胎盤発生、アルドステロン合成及び放出、サイロキシン放出、精子形成、卵巣重量、プロラクチン及びFSH分泌、女性における子宮出血、皮脂及びフェロモン分泌、性的活動、陰茎勃起、血糖値、子宮内胎児成長、食物に動機付けられる行動 (food motivated behavior)、ならびに分娩に関連する他の事象に影響すると報告されている。

#### 【0011】

50

最近、MC受容体MCR4が、体重及び食物摂取の調節において機能することが示された。MCR4アンタゴニストであるアグーチ（agouti）を異所発現したマウスに関する初期試験は、肥満動物を生じた。その後の研究は、MCR3及びMCR4アンタゴニストは食物摂取を刺激すること及びMCR4ノックアウトマウスは肥満であることを示した。メラノコルチンを模倣し、MCR4に結合する合成MC4アゴニストペプチドを脳に注入すると、正常及び突然変異型肥満マウスにおいて摂食の抑制を引き起こす。MCR4の標的破壊は、マウスに過食症、高インスリン血症及び高血糖症を伴った成体発症型肥満を発現させる（Huszarら、前出）。内因性リガンド、 $\alpha$ -MSHによるMC4受容体の刺激は満腹シグナルを生じさせ、レプチンシグナル伝達経路の下流メディエーターであると考えられる。これらの結果は、脳のMC受容体、MCR-4が食物摂取と体重の調節において役割を果たしており、肥満の治療における有望な標的であることを示唆する。強力なMC-4受容体アゴニストを与えることにより、食欲が抑制され、体重減少の恩恵が達成されうると考えられる。J. Wikberg, Eur. J. Pharm., 375, 295-310 (1999) 参照。

10

**【0012】**

メラノタンII（MTII）は、MCR4についての $\alpha$ -MSHペプチドスーパーアゴニストである。（M. Hadleyら、Discovery and Development of Novel Melanogenic Drugs, Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, Borchardtら編集、Plenum Press, New York 1998）。他の環状及び線状 $\alpha$ -MSHペプチドも検討されている。例えば、C. Haskell-Luevanoら、J. Med. Chem., 40, 2133-39 (1997); H. Schiothら、Brit. J. Pharmacol., 124, 75-82 (1998); H. Schiothら、Eur. J. Pharmacol., 349, 359-66 (1998); M. Bednarekら、Peptides, 20, 401-09 (1999); 及び米国特許第6,054,556号、同第6,051,555号及び同第5,576,290号参照。

20

**【0013】**

1998年3月19日公開のWO98/11128号は、フェニルアラニン誘導体を記述している。

30

**【0014】**

2000年12月28日公開のWO00/78317号は、インテグリン受容体アンタゴニストとしてピペリジン誘導体を記述している。2000年8月29日公開のEP1086947号は、SST受容体のアゴニスト及びアンタゴニストとしてピペリジン化合物を記述している。2000年6月22日公開のWO00/35874号は、5HT1Aアゴニスト及びアンタゴニストの製造の中間体としてアリアルピペリジン化合物を記述している。2000年6月22日公開のWO00/35875号は、5HT1Aアゴニスト及びアンタゴニストの製造の中間体としてアリアルピペリジン化合物を記述している。2000年5月11日公開のWO00/25786号は、カリウムチャネル阻害因子として置換ピペリジンを記述している。1996年5月21日発行の米国特許第5,518,735号は、凝固又は血栓症を予防するフェニルアラニン誘導体を記述している。1997年6月5日公開のWO97/19908号は、殺真菌薬としてフェニルアラニン誘導体を記述している。1997年12月31日公開のWO97/49673号は、トロンビン阻害因子としてフェニルアラニン誘導体を記述している。

40

**【0015】**

1995年12月21日公開のWO95/34311号は、成長ホルモン放出剤として置換ピペラジン化合物を記述している。1997年10月28日発行の米国特許第5,681,954号は、カルモジュリンの阻害因子として置換ピペラジンを記述している。1997年1月30日公開のWO97/03060号は、システインプロテアーゼ阻害因子としてピペラジン誘導体を記述している。2000年5月2日発行の米国特許第6,057

50

、290号は、システインプロテアーゼ阻害因子としてピペラジン誘導体を記述している。1997年6月5日公開のWO97/19919号は、スルホンアミドが抗トロンビン活性を有すると記述している。1993年9月14日発行の米国特許第5,244,895号は、抗潰瘍薬としてピペラジン誘導体を記述している。1996年7月31日公開の第EP513691号は、抗潰瘍薬としてピペラジン誘導体を記述している。1993年9月14日発行の米国特許第5,244,895号は、平滑筋弛緩作用を有するスルホンアミドを記述している。1994年3月17日公開のWO94/05693号は、タキキニンアンタゴニストとしてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。J. Sturzebecherら、J. Enzyme Inhib., 9、87-99(1995)は、トロンビン阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。M. Bohmら、J. Med. Chem., 42、458-77(1999)は、トロンビン阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。J. Sturzebecherら、J. Med. Chem., 40、3091-99(1997)は、トロンビン阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。H. Sakamotoら、Pept. Chem., 27、375-8(1989)は、キモトリプシン阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。H. Sakamotoら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 64、2519-23(1991)は、キモトリプシン阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。G. Wagnerら、Pharmazie, 36、597-603(1981)は、セリンプロテアーゼ阻害因子としてピペラジニルフェニルアラニン誘導体を記述している。E. J. Jacobsenらは、J. Med. Chem., 42、1525-36(1999)は、ストロメライシン阻害因子としてチアゾリル尿素を記述している。1997(8)年10月30日公開のWO97/40031号は、メタロプロテアーゼ阻害因子としてチアゾリル尿素を記述している。

10

20

## 【0016】

2001年2月15日公開のWO01/10842号は、メラノコルチン受容体結合化合物を記述している。1999年12月16日公開のWO99/64002号は、メラノコルチン受容体アゴニストとしてスピロピペリジンを記述している。2000年12月14日公開のWO00/74679号は、メラノコルチン受容体アゴニストとしてピペリジン化合物を記述している。

30

## 【0017】

しかし、本発明の化合物は、肥満の治療のためなどの、MCRの阻害因子としては記述されていない。

## 【発明の開示】

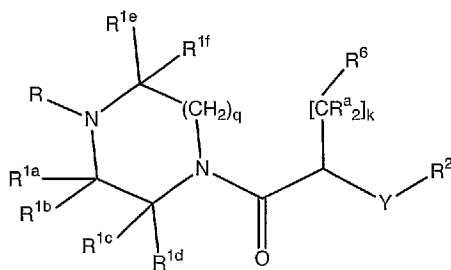
## 【課題を解決するための手段】

## 【0018】

肥満を治療する上で有用な化合物のクラスは、式I：

## 【0019】

## 【化1】



40

[式中、

Yは、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、又は-O-であり；

好ましくは-NH又は-CH<sub>2</sub>-であり；

50

より好ましくは—NHであり；

Rは、

a) アルキル、

b)  $-(CH_2)_n-$ シクロアルキル、

c)  $-(CH_2)_n-$ アリール、及び

d)  $-(CH_2)_n-$ ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

好ましくは、

a)  $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ シクロアルキル、

b) アリール、

c) 非置換ベンジル、及び

d)  $-(CH_2)_n-4-10$ 員ヘテロシクリル

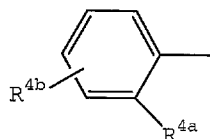
から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

より好ましくは、Rはフェニルであり；Rは、 $R^4$  から選択される1又は2個の基で場合により置換されており；

さらに一層好ましくは、

【0020】

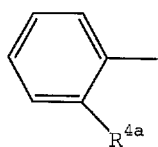
【化2】



であり；特に重要なものは、

【0021】

【化3】



であり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び $R^{1f}$ は、独立して $R^4$ から選択されるか；若しくは $R^{1a}$ と $R^{1b}$ 、又は $R^{1d}$ と $R^{1c}$ はオキソを形成するか；若しくは $R^{1e}$ と $R^{1c}$ はアルキレニル又はアルケニレニル架橋を形成するか；若しくは $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はピペラジン環と共に、場合により置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル環を形成し；

好ましくは、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び $R^{1f}$ は、 $R^4$ から独立して選択されるか；若しくは $R^{1a}$ と $R^{1b}$ 、又は $R^{1d}$ と $R^{1c}$ はオキソを形成するか；若しくは $R^{1e}$ と $R^{1c}$ は $C_{1-4}$ -アルキレニル又は $C_{2-4}$ -アルケニレニル架橋を形成するか；若しくは $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及び $R^{1d}$ はピペラジン環と共に、場合により置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル環を形成し；

より好ましくは、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び $R^{1f}$ は、 $R^4$ から独立して選択されるか；若しくは $R^{1a}$ と $R^{1b}$ 、又は $R^{1d}$ と $R^{1c}$ はオキソを形成し；

さらに一層好ましくは、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、及び $R^{1f}$ は、Hで

10

20

30

40

50

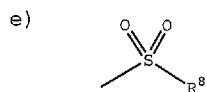
あり；

$R^2$  は、

- a) アルキル、
- b)  $-(CH_2)_n-$  シクロアルキル、
- c)  $-(CH_2)_n-$  アリール、
- d)  $-(CH_2)_n-$  ヘテロシクリル、

【0022】

【化4】

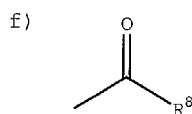


10

及び

【0023】

【化5】



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており、

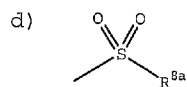
20

好ましくは、

- a)  $-(CH_2)_n-C_{3-8}-$  シクロアルキル、
- b)  $-(CH_2)_n-$  アリール、
- c)  $-(CH_2)_n-4-10$  員ヘテロシクリル、

【0024】

【化6】

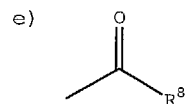


30

及び

【0025】

【化7】



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される1個から3個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

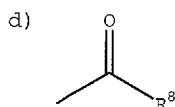
40

より好ましくは、

- a)  $-(CH_2)_n-C_{3-6}-$  シクロアルキル、
- b)  $-(CH_2)_n-$  フェニル、
- c)  $-(CH_2)_n-5-10$  員ヘテロシクリル、及び

【0026】

【化8】



から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；

さらに一層好ましくは、

a)  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  -シクロアルキル、

b)  $-(CH_2)_n$  -フェニル、及び

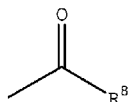
c)  $-(CH_2)_n-6-10$  員ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^{4b}$  から選択される 1 個から 2 個の基で場合により置換されており；及び前記ヘテロシクリル基は、 $R^{4b}$  及びオキソから選択される 1 個から 2 個の基で場合により置換されており；

特に重要なものは、 $R^2$  は、

【0027】

【化9】



インドリル  $(CH_2)_n$  -、フェニル  $(CH_2)_n$  -、ベンズオキサゾリル  $(CH_2)_n$  -、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル  $(CH_2)_n$  -、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル  $(CH_2)_n$  -、ベンズオキサゾリル  $(CH_2)_n$  -、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル  $(CH_2)_n$  -、ピリジル  $(CH_2)_n$  - 及び 2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル  $(CH_2)_n$  - から選択され；

但し、 $R^2$  は、 $R^{4b}$  から選択される 1 個から 2 個の基で場合により置換されており；

$R^3$  は、H、ハロ、アミノ、ハロアルキル、アルキル、フェニル、ハロアルコキシ、及びアルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^3$  はアルケニレン架橋であり；

好ましくは、H、ハロ、アミノ、 $C_{1-6}$  -ハロアルキル、 $C_{1-6}$  -アルキル、フェニル、 $C_{1-6}$  -ハロアルコキシ及び  $C_{1-6}$  -アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^3$  は  $C_{2-4}$  -アルケニレン架橋であり；

より好ましくは、H、クロロ、ブロモ、ヨード、フェニル、フルオロ、アミノ、 $C_{1-2}$  -アルキル、 $C_{1-2}$  -ハロアルキル、 $C_{1-2}$  -ハロアルコキシ及び  $C_{1-2}$  -アルコキシから独立して選択され；

さらに一層好ましくは、H、クロロ、ブロモ、ヨード、フルオロ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びメトキシから独立して選択され；

特に重要なものは、H、クロロ、ブロモ、アミノ、メチル、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

$R^4$  は、H、アルキル、 $-(CH_2)_n$  -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  -アリール、 $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリル、ハロ、 $-(CH_2)_n-OR^9$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_pNR^9C(O)R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^7$ 、 $-NR^9CO_2R^7$ 、シアノ、 $-COOR^9$ 、 $-[C(R^7)_2]_n-C=OR^7$ 、 $-(CH_2)_n-C=SR^7$ 、 $-(CH_2)_n-C=(NR^9)R^7$ 、 $-NR^9C=(NR^7)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_pN(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_nSO_2CF_3$ 、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びハロアルコキシから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-6}$  -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  -アリール、 $-(CH_2)_n-4-10$  員ヘテロシクリル、ハロ、 $-(CH$

10

20

30

40

50

$_2)_n - OR^9$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^7$ 、 $-NR^9CO_2R^7$ 、ニトロ、シアノ、 $-[C(R^7)_2]_n - C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-(CH_2)_n - C(S)R^7$ 、 $-(CH_2)_n - C=(NR^9)R^7$ 、 $-NR^9C=(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_p NR^9SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_p NR^9C(O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_p N(R^9)_2$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_n SO_2CF_3$ 、 $C_1-6$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1-6$  - ハロアルキル及び $C_1-6$  - ハロアルコキシから選択され；

より好ましくは、 $H$ 、 $C_1-2$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_5-6$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - アリール、 $-(CH_2)_n - 4-10$  員ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、 $-(CH_2)_n - OR^{9a}$ 、 $-NR^{9a}SO_2R^7$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NR^{9a}C(O)R^7$ 、 $-NR^{9a}CO_2R^7$ 、シアノ、ニトロ、 $-(C(R^7)_2)_n - C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n - C(S)R^7$ 、 $-(CH_2)_n - C=(NR^{9a})R^7$ 、 $-NR^{9a}C=(NR^{9a})N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_p NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-[C(R^7)_2]_p NR^{9a}SO_2R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_p NR^{9a}C(O)R^7$ 、 $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ 、 $C_1-2$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1-2$  - ハロアルキル及び $C_1-2$  - ハロアルコキシから選択され；

$R^{4a}$  は、 $-(CH_2)_n - OR^{9a}$ 、 $4-6$  員ヘテロシクリル、 $-NR^{9a}SO_2R^7$ 、 $-C_1-3$  - アルキル $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NR^{9a}CO_2R^{7b}$ 、 $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$ 、 $-C_1-3$  - アルキル $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$ 、 $-C_1-3$  - アルキル $-C(O)R^{7a}$ 、ニトロ、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n - C(S)R^{7a}$ 、 $-C_1-3$  - アルキル $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-S(O)_mR^{7a}$  及び $-C_1-3$  - アルキル $-SO_2CF_3$  から選択され；

好ましくは、 $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_1-2$  - アルキル $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-C_1-3$  - アルキル $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{9a}CO_2R^{7b}$ 、 $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$  及び $-C_1-3$  - アルキル $-NR^{9a}R^{9b}$  から選択され；

$R^{4b}$  は、 $H$ 、 $C_1-2$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_5-6$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - フェニル、 $-(CH_2)_n - 4-10$  員ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、 $-OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n - OR^{9a}$ 、 $-NR^{9a}SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NR^{9a}C(O)R^{7b}$ 、 $-(CH_2)_n - C(O)R^{7a}$ 、ニトロ、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-(CH_2)_n - C(S)R^{7a}$ 、 $-[C(R^{7a})_2]_p NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-S(O)_mR^{7a}$ 、 $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$ 、シアノ、 $C_1-2$  - ハロアルキル及び $C_1-2$  - ハロアルコキシから選択され；

$R^5$  は、ハロ、 $-OR^9$ 、 $-NH SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、シアノ、 $-COR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_n N(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、ハロアルキル、及びハロアルコキシから選択され；

好ましくは、ハロ、 $-OR^9$ 、 $-NH SO_2R^7$ 、 $-N(R^9)_2$ 、シアノ、 $-COR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_n N(R^9)_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $C_1-6$  - ハロアルキル及び $C_1-6$  - ハロアルコキシから選択され；

より好ましくは、ハロ、 $-OR^{9a}$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-[C(R^7)_2]_n NR^{9a}R^{9b}$ 、及び $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$  から選択され；

さらに一層好ましくは、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、及び $-SO_2N(R^{7a})_2$  から選択され；

$R^6$  は、アリール及びヘテロアリールから選択され、但し、 $R^6$  は、1 個又はそれ以上の $R^3$  で場合により置換されており；

好ましくは、フェニル及び6 員ヘテロアリールから選択され、但し、 $R^6$  は、1 個又はそ

10

20

30

40

50



れ以上の  $R^3$  で場合により置換されており；

より好ましくは、1 又は 2 個の  $R^3$  で場合により置換されたフェニルであり；

$R^7$  は、H、アルキル、 $-(CH_2)_n$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル及びアルコキシから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -4-10員ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル及び $C_{1-6}$ -アルコキシから選択され；

より好ましくは、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -4-10員ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_{1-4}$ -アルコキシから選択され；

$R^{7a}$  は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -4-10員ヘテロシクリル及び $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

$R^{7b}$  は、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、 $C_{2-3}$ -アルケニル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n$ - $C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -4-10員ヘテロシクリル及び $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

$R^8$  は、

- a) ヘテロシクリル、
- b) アミノアルキル、
- c) アミノアルキルアミノ、
- d) アルキルアミノアルキルアミノ、
- e) アルキルアミノアルキル、
- f) アリールアミノアルキル、
- g) アリールアルキルアミノアルキル、
- h) ヘテロシクリルアルキルアミノアルキル、
- i) アリール
- j) アルキル、
- k) アラルキル、
- l) ヘテロシクリルアルキル、
- m) シクロアルキルアルキル、
- n)  $-OR^9$ 、
- o) アミノアルコキシ、
- p)  $N$ -(ヘテロシクリルアルキル)アミノ、
- q) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているアラルキル、及び

r) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているヘテロシクリルアルキレニルから選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^4$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^4$  及びオキソから選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、 $R^5$  から選択される 1 個から 3 個の基で場合により置換されており；

好ましくは、

10

20

30

40

50

- a) 4-10員ヘテロシクリル、
- b) アミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- c) アミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、
- d) C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、
- e) C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- f) アリールアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- g) アリール-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- h) 4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- i) アリール
- j) C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- k) アリール-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- l) ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、
- m) o C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- n) -OR<sup>9</sup>、
- o) アミノ-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、
- p) N-(4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>-アルキル)アミノ、
- q) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノで置換されているアリール-C<sub>1-6</sub>-アルキル、及び
- r) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノで置換されている4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>-アルキレニル

10

20

から選択され；  
より好ましくは、

- a) アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、
- b) アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- c) C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、
- d) C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- e) フェニル-C<sub>1-4</sub>-アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- f) フェニルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- g) 4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- h) N-(4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノ、
- i) C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- j) C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- k) アリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- l) 4-10員ヘテロシクリル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
- m) R<sup>9a</sup>O-、
- n) アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、
- o) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はC<sub>1-4</sub>-アルキルアミノで置換されているフェニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、及び
- p) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又はC<sub>1-4</sub>-アルキルアミノで置換されている4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキレニル

30

40

から選択され；  
さらに一層好ましくは、

- a) アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、
- b) アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- c) C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、
- d) C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- e) フェニル-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- f) フェニルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- g) 4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、
- h) N-(4-10員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノ、

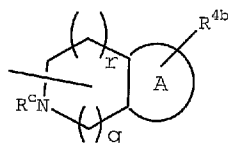
50

- i)  $C_{1-4}$ -アルキル、  
 j)  $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、  
 k) アリール- $(CH_2)_n$ -、  
 l) 4-10員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、  
 m) アミノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、  
 n) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されている、場合により置換されたフェニル- $C_{1-4}$ -アルキル、及び  
 o) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されている、場合により置換された4-10員ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニル  
 から選択され、但し、前記シクロアルキル及びアリール基は、 $R^{4b}$ から選択される1個  
 から2個の基で場合により置換されており；前記ヘテロシクリル基は、 $R^{4b}$ 及びオキソ  
 から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；及び前記アルキル基は、  
 $R^5$ から選択される1個から2個の基で場合により置換されており；  
 特に、

10

【0028】

【化10】

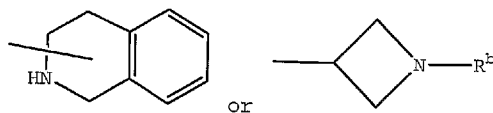


20

又はアゼチジニルであり；  
 より特定すると、

【0029】

【化11】



であり；

30

$R^{8a}$ は、

- a) 5-10員ヘテロシクリル、  
 b) アリール、及び  
 c) ベンジル

から選択され、但し、前記アリール及びヘテロシクリル基は、 $C_{1-6}$ -アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル及び $C_{1-6}$ -ハロアルコキシから選択される1個から3個の基で場合により置換されており；

$R^9$ は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、アリール- $(CH_2)_n$ -、アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアミノアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アリールアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシアルキル、アリールアルキルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

40

好ましくは、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、4-10員ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、アリール- $(CH_2)_n$ -、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-

50

$C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリールアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリール -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリール -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アリールオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - ヒドロキシアルキル及び  $C_{1-6}$  - アルコキシ -  $C_{1-6}$  - アルキルから選択され；

$R^{9a}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、及びフェニル -  $(CH_2)_n$  - から選択され；  
好ましくは、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、及びフェニル -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

$R^{9b}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{2-6}$  - アルケニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、フェニル -  $(CH_2)_n$  -、アミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、フェニルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、フェニル -  $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、フェニル -  $C_{1-6}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、フェニルオキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - ヒドロキシアルキル及び  $C_{1-6}$  - アルコキシ -  $C_{1-6}$  - アルキルから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、フェニル -  $(CH_2)_n$  -、アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、フェニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、フェニル -  $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリールオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、5 - 6 員ヘテロアリール -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、フェニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、フェニルオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルチオ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - ヒドロキシアルキル及び  $C_{1-3}$  - アルコキシ -  $C_{1-3}$  - アルキルから選択され；

$R^a$  は、H 及びアルキルから独立して選択されるか、若しくは 2 個の  $R^a$  が共同してシクロアルキルを形成し；

好ましくは、H 及び  $C_{1-6}$  - アルキルから独立して選択されるか、若しくは 2 個の  $R^a$  が共同して  $C_{3-4}$  - シクロアルキルを形成し；

より好ましくは、H 及び  $C_{1-2}$  - アルキルから独立して選択されるか、若しくは 2 個の  $R^a$  が共同して  $C_{3-4}$  - シクロアルキルを形成し；

$R^a$  は、H であり；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{5-6}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、4 - 10 員ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  - 及びフェニル -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

$R^c$  は、H 又はメチルであり；

A は、フェニル又は 5 - 6 員ヘテロアリールから選択され；

10

20

30

40

50

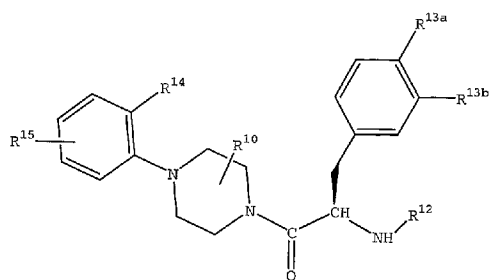
k は、0 又は 1 であり；好ましくは 1 であり；  
 m は、0、1 又は 2 であり；好ましくは 2 であり；  
 n は、0、1、2 又は 3 であり；  
 p は、1 又は 2 であり；  
 r は、0 又は 1 であり；及び  
 q は、0 又は 1 である]  
 によって定義される。

【0030】

本発明はまた、式 I I

【0031】

【化12】



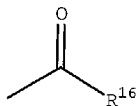
10

20

[式中、  
 $R^{10}$  は、H、クロロ又はフルオロから選択されるか；若しくは  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  - アルキレン架橋であり；  
 好ましくは、Hであり；  
 $R^{12}$  は、場合により置換されたフェニル -  $C_{1-2}$  - アルキレニル、場合により置換された 5 - 10 員ヘテロアリール及び

【0032】

【化13】



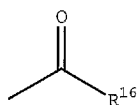
30

から選択され；

好ましくは、

【0033】

【化14】



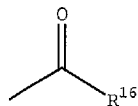
40

場合により置換されたベンジル及び場合により置換された 5 - 10 員ヘテロシクリルから選択され；

より好ましくは、オキサゾリルピリジル、4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニルメチル、2, 2 - ジメチルオキサゾリジニル及び

【0034】

【化15】



50

から選択され；

$R^{1\ 3\ a}$  及び  $R^{1\ 3\ b}$  は、H、フルオロ、ヨード、ブロモ、クロロ、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル及び  $C_{1-2}$ -アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^{1\ 3\ a}$  及び  $R^{1\ 3\ b}$  は、共同して  $C_{1-4}$ -アルケニレニル架橋を形成し；

好ましくは、H、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

より好ましくはH及びクロロから独立して選択され；

$R^{1\ 4}$  は、 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} N-$ 、 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} N-C_{1-4}$ -アルキル、 $(R^{2\ 1} R^{2\ 2} N-)(O=)C-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-4}$ -アルキル及び  $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニルから選択され；

好ましくは、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} N-$ 、 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} N-C_{1-2}$ -アルキル及び  $(R^{2\ 1} R^{2\ 2} N-)(O=)C-$  から選択され；

より好ましくは、N-ピロリジニルカルボニル、N-モルホリノカルボニル、N-ピペリジニルエチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル、アミノエチルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、メチルチオエチルアミノカルボニル、メチルカルボニルアミノエチルアミノカルボニル、1-メチルピロリジニルエチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-メチル-N-フェネチルアミノカルボニル、N、N-ジメチルアミノカルボニル、4-クロロフェニルメチルアミノ

カルボニル、フェノキシフェネチルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、4-アセチルピペラジニルカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、1-(N-シクロプロピルメチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルカルボニルアミノ)エチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、1-(N-イソブチル-N-メチルアミノ)エチル、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノメチル、N、N-ジシクロプロピルメチルアミノメチル、1-(N-プロピル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、トリ

アゾリルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-イソプロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-プロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-オキソピリド-1-イルメチル、3-ピリジル-オキシメチル、2-メチルイミダゾール-1-イルメ

チル、テトラゾリルメチル、2, 5-ジメチルピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピペリジン-1-イルメチル、4, 5-ジヒドロ-2-オキソオキサゾール-3-イルメチル、ピロリジン-1-イルメチル、2, 6-ジメチルピペリジン-1-イルメチル、ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、1-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N、N-ジプロピルアミノ)エチル、1-(N、N-ジイソプロピルアミノ)エチル、1-(N-(1-エトキシカルボニル)シクロプロ

プ-2-イルメチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-メチルブチル)-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-メチルカルボニルアミノフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、1-(N、N-ジメチルアミノ)エチル、N、N-ジメチルアミノメチル、N-シクロプロピルメチル-N-メチルスルホニルアミノメチル、1-(N-(3-チエニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-フェニルメトキシエチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-ピリジル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(2-ピロリジニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(3-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-(4-メトキシフェニル)メチル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-アミノエチルアミノ)エチル、1-(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ)エチル、N、N-ジメチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノメチル、N-(

10

20

30

40

50

1-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノメチル、  
 N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-プロピル  
 アミノ、N-(メチルスルホニル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(メチルス  
 ルホニル)-N-アミノエチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-(N', N'-  
 ジメチルアミノエチル)アミノ、N-(N', N'-ジエチルアミノエチル)-N-メチ  
 ルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジプロピルアミノエチル)-N-メチルスルホ  
 ニルアミノ、N-(N', N'-ジイソブチルアミノエチル)-N-メチルスルホニルア  
 ミノ、N-(N', N'-ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル)-N-メチルスル  
 ホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル)-N-メ  
 チルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(2-フリルメチル)アミノエチル)-N  
 -メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(3-チエニルメチル)アミノエチル)  
 -N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(ベンジル)アミノエチル)-N  
 -メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-イソブチルアミノ、N-  
 (メチルスルホニル)-N-メチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-フェネチル  
 アミノ、N-(メチルスルホニル)アミノ、N-(ベンジルスルホニル)アミノ、N-(  
 プロピルスルホニル)アミノ、N-(フェニルスルホニル)アミノ、N-(メチルスルホ  
 ニル)-N-フェニルプロピルアミノ、チエニルスルホニルアミノ、(2-ニトロフェニ  
 ル)メチルスルホニルアミノ、(2, 4, 6-トリメチルフェニル)スルホニルアミノ、  
 (2-シアノフェニル)スルホニルアミノ、  
 N-メトキシメチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルカルボニ  
 ル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-シクロプロピルメ  
 チルアミノ、N-(3-メトキシフェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ  
 、N-ベンジルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルエチル-N  
 -シクロプロピルメチルアミノ、N-(2-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチル  
 アミノ、N-(4-メチル-5-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-  
 (2-チエニルメチル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-チエニルメチ  
 ル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-フリルメチル)-N-シクロプロピ  
 ルメチルアミノ、N-(4-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シ  
 クロペンチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボ  
 ニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルチオプロピル-N-シクロプロピル  
 メチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソプロ  
 ピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-シ  
 クロプロピルメチルアミノ、N-エチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブ  
 チル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-シクロプ  
 ロピルメチルアミノ、N, N-ジ(シクロプロピルメチル)アミノ、  
 N-メトキシメチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-  
 アミノエチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソ  
 ブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-tert-ブチルカルボニル-N-ア  
 ミノエチルアミノ、N-プロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチルカ  
 ルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピ  
 ル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シク  
 ロプロピルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロブチルメチル-N-アミノエチ  
 ルアミノ、N-ブチル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチル-N-アミノエチルアミ  
 ノ、N-ヘキシル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘプチル-N-アミノエチルアミノ、  
 N-(3-エチルブチル)-N-アミノエチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-  
 アミノエチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-(3-  
 -メトキシフェニル)カルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-  
 N-アミノエチルアミノ、N-フェニルエチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-  
 ピリジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-チエニルメチル-N-アミノエチ  
 ルアミノ、アミノエチルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、N-シクロプロピルメチル

10

20

30

40

50

アミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、メチルアミノカルボニルアミノ、1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル及び3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イルから選択され；

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、ハロ、 $-OR^{17}$ 、及び $-N(R^{17})_2$  から選択され；

好ましくは、H及び $C_{1-2}$ -ハロアルキルから選択され；

より好ましくはH又はトリフルオロメチルであり；

$R^{16}$  は、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-4}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-4}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- h) アリールアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- i) アリール- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- k) アリール、但し、2置換アリールである場合は、アミノ又はクロロで2置換されていることを条件とする、
- l)  $C_{1-4}$ -アルキル、
- m) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、
- n) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル、但し、 $R^{16}$  が3-メチルインドール-1-イルエチルではないことを条件とする、
- o)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、
- p)  $C_{1-4}$ -アミノアルコキシ、
- q) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルコキシ、
- r) N-(ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル)アミノ、
- s) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、及び
- t) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニル

から選択され；

好ましくは、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-3}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-3}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- h) フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- i) フェニル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
- k) フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、
- l)  $C_{1-3}$ -アルキル、
- m) フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、
- n) 5-10員飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルメチル、
- o) 5-6員ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、



より好ましくは、N-（ピペリジルメチル）アミノ、アミノプロピルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、N-メチルアミノメチル、N-（4-クロロフェニル）アミノエチル、N-メチルアミノエチル、N，N-ジメチルアミノエチル、2-アミノエチル、アミノプロポキシ、ピロリジニルメトキシ、N-メチルアミノエチルアミノ、3-アミノシクロペンチル、4-アミノシクロヘキシル、1-アミノシクロヘキシル、2-インドリル、オクタヒドロ-インドリル、1-メチルインドール-2-イル、3-ピリジル、2-ピリジル、N-メチルベンゾピロリル、5-ベンゾピロリル、2-ベンゾフラン、ベンゾジオキソリル、2-ベンゾチエニル、4-イミダゾリルメチル、（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシルメチル及びベンジルから選択される置換基で場合によりN-置換されている）3-アゼチジニル

R<sup>1-9</sup> は、H、R<sup>2-3</sup> SO<sub>2</sub> -、C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル - (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、アミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>1-6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキルアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、ヘテロアリールアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、ヘテロアリール - C<sub>1-6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、アリールアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、アリール - C<sub>1-6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、ヘテロアリールオキシ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、ヘテロアリール - C<sub>1-6</sub> - アルキルオキシ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、アリールオキシ - C<sub>1-6</sub> - アルキル、アリール - C<sub>1</sub>

50

—<sub>6</sub>—アルキルオキシ—C<sub>1-6</sub>—アルキル、ヒドロキシ—C<sub>1-6</sub>—アルキル、C<sub>1-6</sub>—アルキルチオ—C<sub>1-6</sub>—アルキル、C<sub>1-6</sub>—アルコキシ—C<sub>1-6</sub>—アルキル、C<sub>1-6</sub>—アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>—アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>—アルコキシ—C<sub>1-6</sub>—アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>—アルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、C<sub>3-7</sub>—シクロアルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub>—シクロアルキル—C<sub>1-6</sub>—アルキルカルボニル、ヘテロアリール—C<sub>1-6</sub>—アルキルカルボニル及びヘテロアリールカルボニルから選択され；

好ましくは、H、R<sup>2 3</sup>SO<sub>2</sub>—、C<sub>1-6</sub>—アルキル、アミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>1-5</sub>—アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>3-5</sub>—シクロアルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>3-5</sub>—シクロアルキル—C<sub>1-3</sub>—アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>1-3</sub>—アルキルチオ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>1-3</sub>—アルコキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、ヘテロアリールアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、5—6員ヘテロアリール—C<sub>1-3</sub>—アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、フェニルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、フェニル—C<sub>1-3</sub>—アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、5—6員ヘテロアリールオキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、フェニルオキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、ヒドロキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、フェニル—C<sub>1-3</sub>—アルコキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキル、C<sub>1-6</sub>—アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>—アルコキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>—アルコキシ—C<sub>1-3</sub>—アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>—アルキルアミノカルボニル、C<sub>3-6</sub>—シクロアルキルカルボニル、C<sub>3-6</sub>—シクロアルキル—C<sub>1-3</sub>—アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、フェニル—C<sub>1-3</sub>—アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリール—C<sub>1-3</sub>—アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリールカルボニル及びC<sub>1-2</sub>—アルコキシカルボニルで場合により置換された—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—C<sub>3-5</sub>—シクロアルキルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソペンチル、3—エチルブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、1—(エトキシカルボニル)シクロプロプ—2—イルメチル、R<sup>2 3</sup>SO<sub>2</sub>—、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノエチル、ジイソブチルアミノエチル、ジ—tert—ブチルメチルアミノエチル、フリルメチルアミノエチル、チエニルメチルアミノエチル、ベンジルアミノエチル、ジ(フリルメチル)アミノエチル、ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル、ジ(チエニルメチル)アミノエチル、ジ(ベンジル)アミノエチル、フェニルメトキシエチル、ピリジルオキシメチル、メチルチオプロピル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert—ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、場合により置換されたベンジルカルボニル、場合により置換されたフェニルエチルカルボニル、場合により置換されたフェニルカルボニル及び場合により置換されたピリジルカルボニルから選択され；

R<sup>2 0</sup>は、H、C<sub>1-8</sub>—アルキル、C<sub>3-7</sub>—シクロアルキル—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、C<sub>1-3</sub>—アルキルスルホニル、アミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキルアミノ、ヘテロシクリル—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、及びアリール—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—から選択され；

好ましくは、H、C<sub>1-7</sub>—アルキル、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—C<sub>5-6</sub>—シクロアルキル、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—5—6員ヘテロシクリル、C<sub>1-3</sub>—アルキルスルホニル、アミノ—C<sub>1-3</sub>—アルキル及び—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルスルホニル、アミノエチル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたイミダゾリル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたフリルメチル、場合に

10

20

30

40

50

より置換されたピロリジニルメチル、場合により置換されたピリジニルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

あるいは、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は、窒素原子と共に 4-8 員ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、トリアゾリル、テトラゾリル、2-ピリドン、オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ピペリジニル、4, 5-ジヒドロ-2-オキソ-オキサゾリル、1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イル、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたピペリジニル、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたピペラジニル、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたイミダゾリル、及びメチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成し；

$R^{21}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルケニル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、- $(CH_2)_n$ -[5又は6員ヘテロシクリル]、- $(CH_2)_n$ - $C_{5-6}$ -シクロアルキル、及び- $(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メチルチオエチル、メチルチオメチル、メチルカルボニルアミノエチル、メチルカルボニルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、1-メチルピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピリジニル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、4-クロロフェニルメチル、4-フェノキシフェニルエチル、ベンジル及びフェニルエチルから選択され；

$R^{22}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、- $(CH_2)_n$ - $C_{3-7}$ -シクロアルキル、- $(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル及び- $(CH_2)_n$ -アリールから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、- $(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -シクロアルキル、- $(CH_2)_n$ -[5又は6員ヘテロシクリル]及び- $(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、H又はメチルであり；

あるいは、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は、アミド窒素原子と共に 4-7 員飽和ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5-6 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、4-アセチルピペラジニル及び4-メチルピペラジニルから選択される環を形成し；

$R^{23}$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、- $(CH_2)_n$ - $C_{3-7}$ -シクロアルキル、- $(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル及び- $(CH_2)_n$ -アリールから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、- $(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -シクロアルキル、- $(CH_2)_n$ -[5又は6員ヘテロシクリル]及び- $(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

アリール、ヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル、- $(CH$

10

20

30

40

50

$2)_n - C_{4-6}$  - シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}SO_2$   
 $R^{17}$ 、 $N(R^{17})_2$ 、シアノ、 $-COR^{17}$ 、 $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ 、ニ  
 トロ、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、及び  $C_{1-3}$  - ハロアルコキシか  
 ら選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

好ましくは、 $C_{1-2}$  - ハロアルキル、 $C_{1-2}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n - C_{4-6}$   
 - シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})_2$ 、  
 シアノ、 $-COR^{17}$ 、 $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N$   
 $(R^{17})_2$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、及び  $C_{1-2}$  - ハロアルコキシから選択される 1 個  
 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

より好ましくは、トリフルオロメチル、メチル、ニトロ、シアノ、クロロ、メトキシ、フ  
 ェニルオキシ、アセチル、アミノ、ジメチルアミノ及びアミノメチルから選択される 1 個  
 又はそれ以上の置換基で場合により置換されている]

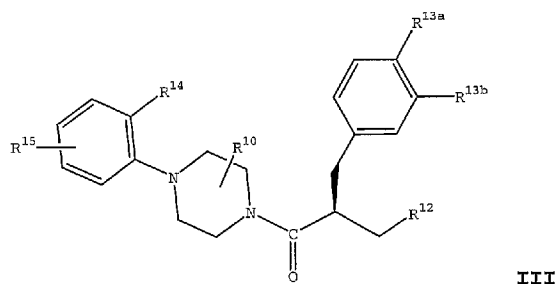
の化合物に関する。

【0035】

本発明はまた、式 IIII：

【0036】

【化16】



[式中、

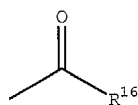
$R^{10}$  は、H、クロロ又はフルオロから選択されるか；若しくは  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  - ア  
 ルキレン架橋であり；

好ましくは、Hであり；

$R^{12}$  は、場合により置換されたフェニル- $C_{1-2}$  - アルキレニル、場合により置換さ  
 れた 5 - 10 員ヘテロアリール及び

【0037】

【化17】

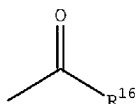


から選択され；

好ましくは、

【0038】

【化18】



場合により置換されたベンジル及び場合により置換された 5 - 10 員ヘテロシクリルから  
 選択され；

より好ましくは、オキサゾリルピリジル、4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニルメチ  
 ル、2, 2 - ジメチル - オキサゾリジニル及び

10

20

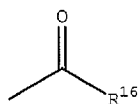
30

40

50

【 0 0 3 9 】

【 化 1 9 】



から選択され；

$R^{1\ 3\ a}$  及び  $R^{1\ 3\ b}$  は、H、フルオロ、ヨード、ブロモ、クロロ、 $C_1 - 2$  - アルキル、 $C_1 - 2$  - ハロアルキル及び  $C_1 - 2$  - アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^{1\ 3\ a}$  及び  $R^{1\ 3\ b}$  は、共同して  $C_1 - 4$  - アルケニル架橋を形成し；

10

好ましくは、H、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

より好ましくは、H及びクロロから独立して選択され；

$R^{1\ 4}$  は、 $R^{1\ 9}$   $R^{2\ 0}$  N -、 $R^{1\ 9}$   $R^{2\ 0}$  N -  $C_1 - 4$  - アルキル、 $(R^{2\ 1}$   $R^{2\ 2}$  N -) (O =) C -、 $C_1 - 4$  - ハロアルキル、 $C_2 - 4$  - ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルオキシ -  $C_1 - 4$  - アルキル、アリールオキシ -  $C_1 - 4$  - アルキル及び  $C_1 - 4$  - アルコキシカルボニルから選択され；

好ましくは、トリフルオロメチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシエチル、 $R^{1\ 9}$   $R^{2\ 0}$  N -、 $R^{1\ 9}$   $R^{2\ 0}$  N -  $C_1 - 2$  - アルキル及び  $(R^{2\ 1}$   $R^{2\ 2}$  N -) (O =) C - から選択され；

より好ましくは、N - ピロリジニルカルボニル、N - モルホリノカルボニル、N - ピペリジニルエチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N - メチル - N - ベンジルアミノカルボニル、アミノエチルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、メチルチオエチルアミノカルボニル、メチルカルボニルアミノエチルアミノカルボニル、1 - メチルピロリジニルエチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N - メチル - N - フェネチルアミノカルボニル、N, N - ジメチルアミノカルボニル、4 - クロロフェニルメチルアミノカルボニル、フェノキシフェネチルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、4 - メチルピペラジニルカルボニル、4 - アセチルピペラジニルカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、

20

1 - (N - シクロプロピルメチルアミノ) エチル、1 - (N - メチル - N - メチルカルボニルアミノ) エチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、1 - (N - イソブチル - N - メチルアミノ) エチル、N - シクロプロピルメチル - N - プロピルアミノメチル、N, N - ジシクロプロピルメチルアミノメチル、1 - (N - プロピル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ) エチル、トリアゾリルメチル、イミダゾール - 1 - イルメチル、2 - イソプロピルイミダゾール - 1 - イルメチル、2 - プロピルイミダゾール - 1 - イルメチル、2 - オキソ - ピリド - 1 - イルメチル、3 - ピリジル - オキシメチル、2 - メチルイミダゾール - 1 - イルメチル、テトラゾリルメチル、2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イルメチル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルメチル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イルメチル、4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソ - オキサゾール - 3 - イルメチル、ピロリジン - 1 - イルメチル、2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イルメチル、ピペラジン - 1 - イルメチル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル、ピペリジン - 1 - イルメチル、1 - (N - エチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジプロピルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) エチル、1 - (N - (1 - エトキシカルボニル) シクロプロプ - 2 - イルメチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (2 - メチルブチル) - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (4 - メチルカルボニルアミノフェニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - メチルアミノ) エチル、1 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、N, N - ジメチルアミノメチル、N - シクロプロピルメチル - N - メチルスルホニルアミノメチル、1 - (N - (3 - チエニル) メチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - フェニルメトキシエチル - N - メチルアミノ) エチル、1 - (N - (2 - メトキシフ

30

40

50

ェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(4-ピリジル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(2-ピロリジニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(3-メトキシフェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(4-メトキシフェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-メチル-N-アミノエチルアミノ) エチル、1-(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ) エチル、N、N-ジメチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノメチル、  
 N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-プロピルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-アミノエチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-(N', N'-ジメチルアミノエチル) アミノ、N-(N', N'-ジエチルアミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジプロピルアミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジイソブチルアミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、  
 N-(N', N'-ジ(シクロプロピルメチル) アミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(2-フリルメチル) アミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(3-チエニルメチル) アミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(ベンジル) アミノエチル)-N-メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-イソブチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-メチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-フェネチルアミノ、N-(メチルスルホニル) アミノ、N-(ベンジルスルホニル) アミノ、N-(プロピルスルホニル) アミノ、N-(フェニルスルホニル) アミノ、N-(メチルスルホニル)-N-フェニルプロピルアミノ、チエニルスルホニルアミノ、(2-ニトロフェニル) メチルスルホニルアミノ、(2, 4, 6-トリメチルフェニル) スルホニルアミノ、(2-シアノフェニル) スルホニルアミノ、  
 N-メトキシメチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-メトキシフェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルエチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(2-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(4-メチル-5-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(2-チエニルメチル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-チエニルメチル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-フリルメチル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(4-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロペンチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルチオプロピル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-エチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N、N-ジ(シクロプロピルメチル) アミノ、  
 N-メトキシメチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-tert-ブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロブチルメチル-N-アミノエチ

10

20

30

40

50

ルアミノ、N-ブチル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘキシル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘプチル-N-アミノエチルアミノ、N-(3-エチルブチル)-N-アミノエチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-(3-メトキシフェニル)カルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルエチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ピリジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-チエニルメチル-N-アミノエチルアミノ、

アミノエチルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、N-シクロプロピルメチルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、メチルアミノカルボニルアミノ、1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、2-オキソ-イミダゾリン-1-イル及び3-メチル-2-オキソ-イミダゾリン-1-イルから選択され；

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、ハロ、 $-OR^{17}$ 、及び $-N(R^{17})_2$  から選択され；

好ましくは、H及び $C_{1-2}$ -ハロアルキルから選択され；

より好ましくは、H又はトリフルオロメチルであり；

$R^{16}$  は、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-4}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-4}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- h) アリールアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- i) アリール- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- k) アリール、但し、2置換アリールである場合は、アミノ又はクロロで2置換されていることを条件とする、

- l)  $C_{1-4}$ -アルキル、
- m) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、
- n) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル、但し、 $R^{16}$  が3-メチルインドール-1-イルエチルではないことを条件とする、

- o)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、
- p)  $C_{1-4}$ -アミノアルコキシ、
- q) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルコキシ、
- r) N-(ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル)アミノ、
- s) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、及び

- t) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニルから選択され；

好ましくは、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-3}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-3}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、

10

20

30

40

50

- g)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、  
 h) フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、  
 i) フェニル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、  
 j) ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、  
 k) フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、  
 l)  $C_{1-3}$ -アルキル、  
 m) フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、  
 n) 5-10員飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルメチル、  
 o) 5-6員ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、  
 p)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、  
 q)  $C_{1-3}$ -アミノアルコキシ、  
 r) [5又は6員ヘテロシクリル]- $C_{1-3}$ -アルコキシ、  
 s)  $N-(5-10$ 員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、  
 t) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されている  
 フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、及び  
 u) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されて  
 いる5又は6員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキレニル

から選択され；

より好ましくは、 $N-($ ピペリジルメチル)アミノ、アミノプロピルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、 $N$ -メチルアミノメチル、 $N-(4$ -クロロフェニル)アミノエチル、 $N$ -メチルアミノエチル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノエチル、2-アミノエチル、アミノプロポキシ、ピロリジニルメトキシ、 $N$ -メチルアミノエチルアミノ、3-アミノシクロペンチル、4-アミノシクロヘキシル、1-アミノシクロヘキシル、2-インドリル、オクタヒドロ-インドリル、1-メチルインドール-2-イル、3-ピリジル、2-ピリジル、 $N$ -メチルベンゾピロリル、5-ベンゾピロリル、2-ベンゾフラン、ベンゾジオキソリル、2-ベンゾチエニル、4-イミダゾリルメチル、(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシルメチル及びベンジルから選択される置換基で場合により $N$ -置換されている)3-アゼチジニル、6-キノリル、2-キノリル、3-イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、 $N$ -メチルピロリジン-2-イル、ピロリジン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、3-フェニルピロリジン-2-イル、(1-メチル-5-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル)メチル、チエニル、4-ピペリジル、4-ピペリジルメチル、 $N$ -メチル-4-ピペリジル、 $N$ -メチル-2-ピペリジル、 $N$ -エチル-4-ピペリジル、 $N$ -イソブチル-4-ピペリジル、3-ピペリジル、3-(アミノメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、イソプロピル、4-クロロフェニルメチル、ベンジル、フェニル-2-ヒドロキシエチル、1-(アミノ)ベンジル、2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)、ナフチル、(2-ベンジルアミノ)エチル、イミダゾール-4-イル-(1-アミノ)エチル、フェニル-1-(メチルアミノ)エチル及びフェニル-1-(アミノ)エチルから選択され；

$R^{1-7}$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

好ましくは、 $H$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、 $H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルプロピル、フェニルエチル、ベンジル及びフェニルから選択され；

10

20

30

40

50



$R^{1-9}$  は、 $H$ 、 $R^{2-3}SO_2-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n-$ 、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル及びヘテロアリールカルボニルから選択され；

10

好ましくは、 $H$ 、 $R^{2-3}SO_2-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n-$ 、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール- $C_{1-6}$ -アルキルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル及びヘテロアリールカルボニルから選択され；

20

30

より好ましくは、 $H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソペンチル、3-エチルブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロプ-2-イルメチル、 $R^{2-3}SO_2-$ 、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノエチル、ジイソブチルアミノエチル、ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル、フリルメチルアミノエチル、チエニルメチルアミノエチル、ベンジルアミノエチル、ジ(フリルメチル)アミノエチル、ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル、ジ(チエニルメチル)アミノエチル、ジ(ベンジル)アミノエチル、フェニルメトキシエチル、ピリジルオキシメチル、メチルチオプロピル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、場合により置換されたベンジルカルボニル、場合により置換されたフェニルエチルカルボニル、場合により置換されたフェニルカルボニル及び場合により置換されたピリジルカルボニルから選択され；

40

$R^{2-0}$  は、 $H$ 、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n-$ 、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n-$ 、及びアリール- $(CH_2)_n-$ から選択され；

好ましくは、 $H$ 、 $C_{1-7}$ -アルキル、- $(CH_2)_n-C_{5-6}$ -シクロアルキル、-

50

( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - 5 - 6 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキルスルホニル、アミノ -  $\text{C}_{1-3}$  - アルキル及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルスルホニル、アミノエチル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたイミダゾリル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたフリルメチル、場合により置換されたピロリジニルメチル、場合により置換されたピリジニルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

あるいは、 $\text{R}^{1-9}$  及び  $\text{R}^{2-0}$  は、窒素原子と共に 4 - 8 員ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、トリアゾリル、テトラゾリル、2 - ピリドン、オキソ - ピロリジニル、2 - オキソ - ピペリジニル、4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソ - オキサゾリル、1, 1 - ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル、2 - オキソ - イミダゾリン - 1 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリン - 1 - イル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピペリジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピペラジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) イミダゾリル、及び (メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成し；

$\text{R}^{2-1}$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  - アルケニル、 $\text{C}_{1-6}$  - アルキルチオ -  $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、アミノ -  $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、ヘテロシクリル - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -、 $\text{C}_{3-7}$  - シクロアルキル - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -、及びアリール - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - から選択され；

好ましくは、H、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、 $\text{C}_{2-3}$  - アルケニル、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキルチオ -  $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、アミノ -  $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - [5 又は 6 員ヘテロシクリル]、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -  $\text{C}_{5-6}$  - シクロアルキル、及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メチルチオエチル、メチルチオメチル、メチルカルボニルアミノエチル、メチルカルボニルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、1 - メチルピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピリジニル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、4 - クロロフェニルメチル、4 - フェノキシフェニルエチル、ベンジル及びフェニルエチルから選択され；

$\text{R}^{2-2}$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -  $\text{C}_{3-7}$  - シクロアルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - ヘテロシクリル及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - アリールから選択され；

好ましくは、H、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -  $\text{C}_{4-6}$  - シクロアルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - [5 又は 6 員ヘテロシクリル] 及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - フェニルから選択され；

より好ましくは H 又はメチルであり；

あるいは、 $\text{R}^{2-1}$  及び  $\text{R}^{2-2}$  は、アミド窒素原子と共に 4 - 7 員飽和ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5 - 6 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - アセチルピペラジニル及び 4 - メチルピペラジニルから選択される環を形成し；

$\text{R}^{2-3}$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$  - アルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -  $\text{C}_{3-7}$  - シクロアルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - ヘテロシクリル及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - アリールから選択され；

好ましくは、H、 $\text{C}_{1-3}$  - アルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> -  $\text{C}_{4-6}$  - シクロアルキル、- ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - [5 又は 6 員ヘテロシクリル] 及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub> - フェニルから選択され；

10

20

30

40

50

れ；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

アリール、ヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}CO_2R^{17}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})_2$ 、シアノ、 $-COR^{17}$ 、 $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、及び  $C_{1-3}$ -ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

好ましくは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{17}$ 、 $-NR^{17}CO_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})_2$ 、シアノ、 $-COR^{17}$ 、 $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-S(O)_mR^{17}$ 、及び  $C_{1-2}$ -ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

より好ましくは、トリフルオロメチル、メチル、ニトロ、シアノ、クロロ、メトキシ、フェニルオキシ、アセチル、アミノ、ジメチルアミノ及びアミノメチルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている]

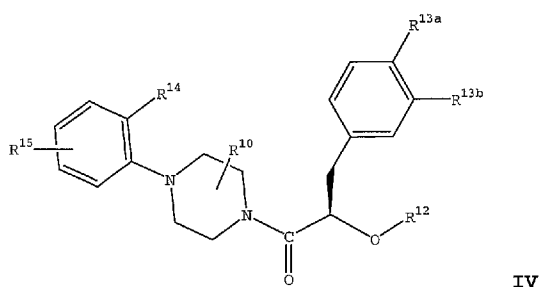
の化合物に関する。

【0040】

本発明はまた、式 I V：

【0041】

【化20】



[式中、

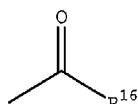
$R^{10}$  は、H、クロロ又はフルオロから選択されるか；若しくは  $R^{10}$  は、 $C_{1-4}$ -アルキレン架橋であり；

好ましくは、Hであり；

$R^{12}$  は、場合により置換されたフェニル- $C_{1-2}$ -アルキレニル、場合により置換された 5-10 員ヘテロアリール及び

【0042】

【化21】



から選択され；

好ましくは、

【0043】

【化22】

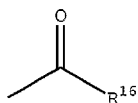
10

20

30

40

50

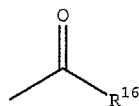


場合により置換されたベンジル及び場合により置換された 5-10 員ヘテロアリアルから選択され；

より好ましくは、オキサゾリルピリジル、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルメチル、2,2-ジメチルオキサゾリジニル及び

【0044】

【化23】



から選択され；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、H、フルオロ、ヨード、ブロモ、クロロ、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル及び  $C_{1-2}$ -アルコキシから独立して選択されるか；若しくは  $R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、共同して  $C_{1-4}$ -アルケニレニル架橋を形成し；

好ましくは、H、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシから独立して選択され；

より好ましくはH及びクロロから独立して選択され；

$R^{14}$  は、 $R^{19}R^{20}N-$ 、 $R^{19}R^{20}N-C_{1-4}$ -アルキル、( $R^{21}R^{22}N-$ )(O=C-)、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{1-4}$ -アルキル及び  $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニルから選択され；

好ましくは、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、 $R^{19}R^{20}N-$ 、 $R^{19}R^{20}N-C_{1-2}$ -アルキル及び ( $R^{21}R^{22}N-$ )(O=C-) から選択され；

より好ましくは、N-ピロリジニルカルボニル、N-モルホリノカルボニル、N-ピペリジニルエチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル、アミノエチルアミノカルボニル、ピリジルアミノカルボニル、メチルチオエチルアミノカルボニル、メチルカルボニルアミノエチルアミノカルボニル、1-メチルピロリジニルエチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-メチル-N-フェネチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、4-クロロフェニルメチルアミノカルボニル、フェノキシフェネチルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、4-アセチルピペラジニルカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、

1-(N-シクロプロピルメチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルカルボニルアミノ)エチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、1-(N-イソブチル-N-メチルアミノ)エチル、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノメチル、N,N-ジシクロプロピルメチルアミノメチル、1-(N-プロピル-N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)エチル、トリアゾリルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、2-イソプロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-プロピルイミダゾール-1-イルメチル、2-オキソピリド-1-イルメチル、3-ピリジル-オキシメチル、2-メチルイミダゾール-1-イルメチル、テトラゾリルメチル、2,5-ジメチルピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピロリジン-1-イルメチル、2-オキソピペリジン-1-イルメチル、4,5-ジヒドロ-2-オキソオキサゾール-3-イルメチル、ピロリジン-1-イルメチル、2,6-ジメチルピペリジン-1-イルメチル、ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、1-(N-エチル-N-メチ

10

20

30

40

50

ルアミノ) エチル、1-(N, N-ジプロピルアミノ) エチル、1-(N, N-ジイソ  
 プロピルアミノ) エチル、1-(N-(1-エトキシカルボニル) シクロプロプ-2-イル  
 メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(2-メチルブチル)-N-メチルアミ  
 ノ) エチル、1-(N-(4-メチルカルボニルアミノフェニル) メチル-N-メチルア  
 ミノ) エチル、1-(N-メチルアミノ) エチル、1-(N, N-ジメチルアミノ) エチ  
 ル、N, N-ジメチルアミノメチル、N-シクロプロピルメチル-N-メチルスルホニル  
 アミノメチル、1-(N-(3-チエニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(  
 N-フェニルメトキシエチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(2-メトキシフ  
 ェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-(4-ピリジル) メチル-N-  
 メチルアミノ) エチル、1-(N-(2-ピロリジニル) メチル-N-メチルアミノ) エ  
 チル、1-(N-(3-メトキシフェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(  
 N-(4-メトキシフェニル) メチル-N-メチルアミノ) エチル、1-(N-ベンジル  
 -N-メチルアミノ) エチル、1-(N-メチル-N-アミノエチルアミノ) エチル、1  
 -(N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ) エチル、N, N-ジメチルアミノメ  
 チル、N-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノメチル、N-(1-ヒドロキシ  
 エチル-N-メチルアミノメチル、  
 N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-プロピル  
 アミノ、N-(メチルスルホニル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(メチルス  
 ルホニル)-N-アミノエチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-(N', N'-  
 ジメチルアミノエチル) アミノ、N-(N', N'-ジエチルアミノエチル)-N-メチ  
 ルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジプロピルアミノエチル)-N-メチルスルホ  
 ニルアミノ、N-(N', N'-ジイソブチルアミノエチル)-N-メチルスルホニルア  
 ミノ、N-(N', N'-ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル)-N-メチルスル  
 ホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(シクロプロピルメチル) アミノエチル)-N-メ  
 チルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(2-フリルメチル) アミノエチル)-N  
 -メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(3-チエニルメチル) アミノエチル  
 )-N-メチルスルホニルアミノ、N-(N', N'-ジ(ベンジル) アミノエチル)-N  
 -メチルスルホニルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-イソブチルアミノ、N-  
 (メチルスルホニル)-N-メチルアミノ、N-(メチルスルホニル)-N-フェネチル  
 アミノ、N-(メチルスルホニル) アミノ、N-(ベンジルスルホニル) アミノ、N-(  
 プロピルスルホニル) アミノ、N-(フェニルスルホニル) アミノ、N-(メチルスルホ  
 ニル)-N-フェニルプロピルアミノ、チエニルスルホニルアミノ、(2-ニトロフェニ  
 ル) メチルスルホニルアミノ、(2, 4, 6-トリメチルフェニル) スルホニルアミノ、  
 (2-シアノフェニル) スルホニルアミノ、  
 N-メトキシメチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルカルボニ  
 ル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-シクロプロピルメ  
 チルアミノ、N-(3-メトキシフェニルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ  
 、N-ベンジルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-フェニルエチル-N  
 -シクロプロピルメチルアミノ、N-(2-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチル  
 アミノ、N-(4-メチル-5-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N  
 -(2-チエニルメチル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-チエニルメチ  
 ル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-(3-フリルメチル)-N-シクロプロピ  
 ルメチルアミノ、N-(4-イミダゾリル)-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シ  
 クロペンチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボ  
 ニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-メチルチオプロピル-N-シクロプロピル  
 メチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソプロ  
 ピルカルボニル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-シ  
 クロプロピルメチルアミノ、N-エチル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-イソブ  
 チル-N-シクロプロピルメチルアミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-シクロプロ  
 ピルメチルアミノ、N, N-ジ(シクロプロピルメチル) アミノ、

10

20

30

40

50

N-メトキシメチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-イソブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-tert-ブチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-エチル-N-アミノエチルアミノ、N-プロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロプロピルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-シクロブチルメチル-N-アミノエチルアミノ、N-ブチル-N-アミノエチルアミノ、N-ペンチル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘキシル-N-アミノエチルアミノ、N-ヘプチル-N-アミノエチルアミノ、N-(3-エチルブチル)-N-アミノエチルアミノ、N-シクロヘキシルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-(3-メトキシフェニル)カルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ベンジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-フェニルエチルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-ピリジルカルボニル-N-アミノエチルアミノ、N-チエニルメチル-N-アミノエチルアミノ、

10

アミノエチルアミノ、ピリジルカルボニルアミノ、N-シクロプロピルメチルアミノ、メチルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、メチルアミノカルボニルアミノ、1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル、2-オキソイミダゾリン-1-イル及び3-メチル-2-オキソイミダゾリン-1-イルから選択され；

20

$R^{1\ 5}$  は、H、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、ハロ、 $-OR^{1\ 7}$ 、及び $-N(R^{1\ 7})_2$ から選択され；

好ましくは、H及び $C_{1-2}$ -ハロアルキルから選択され；

より好ましくはH又はトリフルオロメチルであり；

$R^{1\ 6}$  は、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
- b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
- c) 5-10員ヘテロアリール、
- d)  $C_{1-4}$ -アミノアルキル、
- e)  $C_{1-4}$ -アミノアルキルアミノ、
- f)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、
- g)  $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- h) アリールアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- i) アリール- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- j) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、
- k) アリール、但し、2置換アリールである場合は、アミノ又はクロロで2置換されていることを条件とする、

30

l)  $C_{1-4}$ -アルキル、

m) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、

n) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル、但し、 $R^{1\ 6}$  が3-メチルインドール-1-イルエチルではないことを条件とする、

40

o)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、

p)  $C_{1-4}$ -アミノアルコキシ、

q) ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルコキシ、

r) N-(ヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキル)アミノ、

s) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又はアルキルアミノで置換されているアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、及び

t) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-4}$ -アルキルアミノで置換されているヘテロシクリル- $C_{1-4}$ -アルキレニル

から選択され；

50

好ましくは、

- a) 4-6員飽和ヘテロシクリル、
  - b) 10員の部分飽和ヘテロシクリル、
  - c) 5-10員ヘテロアリール、
  - d)  $C_{1-3}$ -アミノアルキル、
  - e)  $C_{1-3}$ -アミノアルキルアミノ、
  - f)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、
  - g)  $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
  - h) フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
  - i) フェニル- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
  - j) ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、
  - k) フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、
  - l)  $C_{1-3}$ -アルキル、
  - m) フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、
  - n) 5-10員飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルメチル、
  - o) 5-6員ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、
  - p)  $C_{5-6}$ -シクロアルキル、
  - q)  $C_{1-3}$ -アミノアルコキシ、
  - r) [5又は6員ヘテロシクリル]- $C_{1-3}$ -アルコキシ、
  - s)  $N-(5-10員ヘテロシクリル-C_{1-3}-アルキル)$ アミノ、
  - t) アルキル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されている  
フェニル- $C_{1-2}$ -アルキル、及び
  - u) アルキレニル部分がアミノ、ヒドロキシ又は $C_{1-3}$ -アルキルアミノで置換されて  
いる5又は6員ヘテロシクリル- $C_{1-3}$ -アルキレニル
- から選択され；

より好ましくは、 $N-(ピペリジルメチル)$ アミノ、アミノプロピルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、 $N$ -メチルアミノメチル、 $N-(4-クロロフェニル)$ アミノエチル、 $N$ -メチルアミノエチル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノエチル、2-アミノエチル、アミノプロポキシ、ピロリジニルメトキシ、 $N$ -メチルアミノエチルアミノ、3-アミノシクロペンチル、4-アミノシクロヘキシル、1-アミノシクロヘキシル、2-インドリル、オクタヒドロ-インドリル、1-メチルインドール-2-イル、3-ピリジル、2-ピリジル、 $N$ -メチルベンゾピロリル、5-ベンゾピロリル、2-ベンゾフラン、ベンゾジオキサソリル、2-ベンゾチエニル、4-イミダゾリルメチル、(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシルメチル及びベンジルから選択される置換基で場合により $N$ -置換されている) 3-アゼチジニル、6-キノリル、2-キノリル、3-イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、 $N$ -メチルピロリジン-2-イル、ピロリジン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、3-フェニルピロリジン-2-イル、(1-メチル-5-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル)メチル、チエニル、4-ピペリジル、4-ピペリジルメチル、 $N$ -メチル-4-ピペリジル、 $N$ -メチル-2-ピペリジル、 $N$ -エチル-4-ピペリジル、 $N$ -イソブチル-4-ピペリジル、3-ピペリジル、3-(アミノメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、イソプロピル、4-クロロフェニルメチル、ベンジル、フェニル-2-ヒドロキシエチル、1-(アミノ)ベンジル、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)、ナフチル、(2-ベンジルアミノ)エチル、イミダゾール-4-イル-(1-アミノ)エチル、フェニル-1-(メチルアミノ)エチル及びフェニル-1-(アミノ)エチルから選択され；

$R^{1-7}$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、及び

アリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルプロピル、フェニルエチル、ベンジル及びフェニルから選択され；

$R^{1-9}$  は、H、 $R^{2-3}SO_2$ -、 $C_{1-6}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-5}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルチオ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヘテロアリールアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、5-6員ヘテロアリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリール- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、5又は6員ヘテロアリールカルボニル及び $C_{1-2}$ -アルコキシカルボニルで場合により置換された $-(CH_2)_n-C_{3-5}$ -シクロアルキルから選択され；

好ましくは、 $R^{2-3}SO_2$ -、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル及び5又は6員ヘテロアリールカルボニルから選択され、

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソペンチル、3-エチルブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロプ-2-イルメチル、 $R^{2-3}SO_2$ -、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジプロピルアミノエチル、ジイソブチルアミノエチル、ジ-tert-ブチルメチルアミノエチル、フリルメチルアミノエチル、チエニルメチルアミノエチル、ベンジルアミノエチル、ジ(フリルメチル)アミノエチル、ジ(シクロプロピルメチル)アミノエチル、ジ(チエニルメチル)アミノエチル、ジ(ベンジル)アミノエチル、フェニルメトキシエチル、ピリジルオキシメチル、メチルチオプロピル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、場合により置換されたベンジルカルボニル、場合により置換されたフェニルエチルカルボニル、場合により置換されたフェニルカルボニル及び場合により置換されたピリジルカルボニルから選択され；

$R^{2-0}$  は、H、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ヘテロシクリル- $(CH_2)_n$ -、及びアリール- $(CH_2)_n$ -から選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-7}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -5-6員ヘテロシクリル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル及び $-(CH_2)_n$ -フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペ

10

20

30

40

50



ンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルスルホニル、アミノエチル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたイミダゾリル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたフリルメチル、場合により置換されたピロリジニルメチル、場合により置換されたピリジニルメチル、場合により置換されたチエニルメチル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

あるいは、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は、窒素原子と共に 4 - 8 員ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、トリアゾリル、テトラゾリル、2 - ピリドン、オキソ - ピロリジニル、2 - オキソ - ピペリジニル、4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソ - オキサゾリル、1, 1 - ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル、2 - オキソ - イミダゾリン - 1 - イル、3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリン - 1 - イル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピペリジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピペラジニル、(メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) イミダゾリル、及び (メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された) ピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成し；

$R^{21}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{2-6}$  - アルケニル、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、アミノ -  $C_{1-6}$  - アルキル、ヘテロシクリル -  $(CH_2)_n$  -、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル -  $(CH_2)_n$  -、及びアリール -  $(CH_2)_n$  - から選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{2-3}$  - アルケニル、 $C_{1-3}$  - アルキルチオ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n$  - [5 又は 6 員ヘテロシクリル]、 $-(CH_2)_n$  -  $C_{5-6}$  - シクロアルキル、及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アリル、メチルチオエチル、メチルチオメチル、メチルカルボニルアミノエチル、メチルカルボニルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、1 - メチルピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピリジニル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、4 - クロロフェニルメチル、4 - フェノキシフェニルエチル、ベンジル及びフェニルエチルから選択され；

$R^{22}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n$  -  $C_{3-7}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - ヘテロシクリル及び  $-(CH_2)_n$  - アリールから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n$  -  $C_{4-6}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - [5 又は 6 員ヘテロシクリル] 及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

より好ましくは、H 又はメチルであり；

あるいは、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は、アミド窒素原子と共に 4 - 7 員飽和ヘテロ環を形成し；

好ましくは、5 - 6 員ヘテロ環を形成し；

より好ましくは、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - アセチルピペラジニル及び 4 - メチルピペラジニルから選択される環を形成し；

$R^{23}$  は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n$  -  $C_{3-7}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - ヘテロシクリル及び  $-(CH_2)_n$  - アリールから選択され；

好ましくは、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $-(CH_2)_n$  -  $C_{4-6}$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$  - [5 又は 6 員ヘテロシクリル] 及び  $-(CH_2)_n$  - フェニルから選択され；

より好ましくは、H、メチル、エチル、プロピル、場合により置換されたチエニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニルエチル及び場合により置換されたフェニルプロピルから選択され；

10

20

30

40

50

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；及び

アリール、ヘテロシクリルは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{1,7}$ 、 $-NR^{1,7}SO_2R^{1,7}$ 、 $-NR^{1,7}CO_2R^{1,7}$ 、 $N(R^{1,7})_2$ 、シアノ、 $-COR^{1,7}$ 、 $-C(R^{1,7})_2N(R^{1,7})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{1,7})_2$ 、 $-S(O)_mR^{1,7}$ 、及び  $C_{1-3}$ -ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

好ましくは、 $C_{1-2}$ -ハロアルキル、 $C_{1-2}$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -シクロアルキル、クロロ、フルオロ、 $-OR^{1,7}$ 、 $-NR^{1,7}SO_2R^{1,7}$ 、 $-NR^{1,7}CO_2R^{1,7}$ 、 $N(R^{1,7})_2$ 、シアノ、 $-COR^{1,7}$ 、 $-C(R^{1,7})_2N(R^{1,7})_2$ 、ニトロ、 $-SO_2N(R^{1,7})_2$ 、 $-S(O)_mR^{1,7}$ 、及び  $C_{1-2}$ -ハロアルコキシから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

より好ましくは、トリフルオロメチル、メチル、ニトロ、シアノ、クロロ、メトキシ、フェニルオキシ、アセチル、アミノ、ジメチルアミノ及びアミノメチルから選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている]

の化合物に関する。

#### 【0045】

(適応症)

本発明の化合物は、肥満及び肥満に関連する疾患の予防又は治療のために有用であるが、それらに限定されない。本発明の化合物は、MCR4 アゴニスト活性を含む、MCR アゴニスト活性を有する。

#### 【0046】

式 I の化合物は MCR アゴニストであり、それ自体、MCR1、MCR2、MCR3、MCR4 及び／又は MCR5 を含むがこれらに限定されない MCR の 1 又はそれ以上の活性化に応答する疾患、障害又は状態の治療、管理又は予防において有用である。そのような疾患、障害又は状態は、肥満（食欲を低減すること、代謝率を上昇させること、脂肪摂取を低減すること又は糖質欲求を低減することによって）、糖尿病（ブドウ糖耐性を高めること、インスリン抵抗性を低下させることによって）、高血圧症、高脂血症、変形性関節症、胆嚢疾患、睡眠時無呼吸、うつ病、不安、強迫、神経症、不眠症／睡眠障害、物質乱用、雄性性及び雌性性機能障害（インポテンス、リビドーの喪失及び勃起機能不全を含む）、発熱、炎症、免疫調節、慢性関節リウマチ、皮膚の日焼け、座瘡及び他の皮膚疾患、アルツハイマー病の治療を含む神経保護及び認識及び記憶の増強を含むが、これらに限定されない。

#### 【0047】

本発明の MC 受容体アゴニストで治療できる他の状態は、廃用性失調 (disuse deconditioning)；臓器移植に応答して起こる臓器損傷若しくは再灌流又は発作後に起こりうるような虚血性損傷；癌の化学療法に関連する有害反応；フリーラジカル及び酸化窒素の作用によって仲介されるアテローム性動脈硬化症などの疾患；細菌内毒素性敗血症及び関連するショック；成人呼吸促進症候群；及びアレルギー反応又はアナフィラキシー、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデス、移植性アテローム性動脈硬化症及びシャーガス病などの寄生虫が媒介する免疫機能不全などの自己免疫疾患又は他の病理免疫学的疾患又は反応を含むが、これらに限定されない。

#### 【0048】

本発明のもう 1 つの局面は、式 I から IV の化合物の有効量を該哺乳類に投与することを含む、哺乳類において肥満又は糖尿病を治療するための方法を提供する。本発明の化合物はまた、G タンパク質アゴニストとしても有用である。

#### 【0049】

ヒト治療のために有用であるのみならず、これらの化合物はまた、哺乳類、げっ歯類等を

10

20

30

40

50

含む、伴侶動物、外来動物及び家畜の獣医学的治療のためにも有用である。より好ましい動物は、ウマ、イヌ及びネコを含む。

【0050】

ここで使用するとき、本発明の化合物は、医薬適合性のそれらの誘導体を包含する。

【0051】

(定義)

ここで使用するとき、「調節する」又は「調節」の語は、増強する、限定する、制限する、抑制する、変調する又は調節することによって制御することを意味する。そのような調節は、カスケード又はバイオフィードバック機構を通して直接又は間接的に様々な生物学的機能に影響しうるサイトカインなどの生物学的物質の活性によって起こる、多面発現性、重複性、相乗性又は拮抗性作用を含む。

10

【0052】

「予防 (prevention)」の語は、個体において、概して疾患の発症を予防すること若しくは疾患の前臨床的に明白な段階の開始を遅延させることを含む。これは、例えば癌などの疾患を発現する危険性が高い個体の予防的処置を包含する。「Prophylaxis」は、予防のもう1つ別の用語である。

【0053】

「医薬適合性の誘導体」は、血管新生を阻害する能力を特徴とする、本発明の化合物の何らかの塩、エステル、若しくは患者に投与したとき本発明の化合物を提供することができる (直接又は間接的に) 他の化合物、若しくはその代謝産物又は残留物を意味する。

20

【0054】

ここで使用するとき、「MCR4アゴニスト」及び「MCR3アゴニスト」は、MCR4又はMCR3を含む細胞、組織又は器官において測定可能な生物活性を生じさせる、それぞれMCR4又はMCR3に親和性を有する化合物を指す。

【0055】

ここで使用するとき、「MCR3」及び「MCR4」は、既知のMCR3又はMCR4受容体、それらのスプライス変異体、及び記述されていない受容体を意味する。MCR3は、Gantzら、前出 (ヒトMCR3)、Desarnaudら、前出 (マウスMCR3) 及びL. Reyfussら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 8856-8860 (1993) (ラットMCR3) によって記述されている。MCR4受容体は、Gantzら、前出 (ヒトMCR4)、J. D. Alvarora、Mol. Pharmacol., 50, 583-91 (1996) (ラットMCR4) 及びTakeuchi, S. とTakahashi, S., Gen-Comp-Endocrinol., 112 (2), 220-31 (1998) (ニワトリMCR4) によって記述されている。

30

【0056】

「治療上有効な」の語句は、代替的療法に典型的に結びつく有害副作用を回避しながら、各々の物質単独での治療に比べて疾患の重症度及び発生頻度の改善というゴールを達成する、各々の物質の量を規定することを意図する。

【0057】

「勃起機能不全」は、雄性哺乳類が勃起、射精又はその両方の実施不能を含む疾患である。勃起機能不全の症状は、勃起を実現する又は維持することができないこと、射精不能、早漏、又はオルガズムを達成できないことを含む。「インポテンス」の語は、しばしばこの状態を表わすために用いられる。

40

【0058】

「H」の語は、1個の水素原子を表わす。このラジカルは、例えば酸素原子に結合して、ヒドロキシ基を形成しうる。

【0059】

「アルキル」の語を、単独で又は「ハロアルキル」及び「アルキルアミノ」などの他の語の中で使用する場合、この語は1個から約12個までの炭素原子を有する直鎖又は分枝ラ

50

ジカルを包含する。より好ましいアルキル基は、1個から約6個までの炭素原子を有する「低級アルキル」基である。そのようなラジカルの例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等を含む。さらに一層好ましいのは、1個又は2個の炭素原子を有する低級アルキル基である。「アルキレニル」の語は、メチレニル ( $-\text{CH}_2-$ ) 及びエチレニル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) などの架橋二価アルキル基を包含する。

**【0060】**

「アルケニル」の語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2個から約12個までの炭素原子の直鎖又は分枝ラジカルを包含する。より好ましいアルケニル基は、2個から約6個までの炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、2個から約4個までの炭素原子を有するラジカルである。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4-メチルブテニルを含む。「アルケニル」及び「低級アルケニル」の語は、「シス」及び「トランス」配位若しくは選択的に「E」及び「Z」配位を有するラジカルを包含する。

10

**【0061】**

「アルキニル」の語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する2個から約12個までの炭素原子の直鎖又は分枝ラジカルを表わす。より好ましいアルキニル基は、2個から約6個までの炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。最も好ましいのは、2個から約4個までの炭素原子を有する低級アルキニル基である。そのようなラジカルの例は、プロパルギル、ブチニル等を含む。

20

**【0062】**

「ハロ」の語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

**【0063】**

「ハロアルキル」の語は、1個又はそれ以上のアルキル炭素原子が上記で定義した1個又はそれ以上のハロラジカルで置換されているラジカルを包含する。特に、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、例えば、そのラジカル内にヨード、プロモ、クロロ又はフルオロ原子のいずれかを有しうる。ジハロ及びポリハロアルキル基は、2個又はそれ以上の同じハロ原子又は異なるハロラジカルの組合せを有しうる。「低級ハロアルキル」は、1個から6個の炭素原子を有するラジカルを包含する。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルを含む。「ペルフルオロアルキル」は、すべての水素原子がフルオロ原子で置換されているアルキル基を意味する。例は、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルを含む。

30

**【0064】**

「ヒドロキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子を有し、それらのうちのいずれかが1個又はそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてもよい、直鎖又は分枝アルキル基を包含する。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1個から6個の炭素原子と1個又はそれ以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル及びヒドロキシヘキシルを含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級ヒドロキシアルキル基である。

40

**【0065】**

「アルコキシ」の語は、各々1個から約10個の炭素原子のアルキル部分を有する、直鎖又は分枝のオキシ含有ラジカルを包含する。より好ましいアルコキシ基は、1個から6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。そのようなラジカルの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及び*tert*-ブトキシを含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アルコキシ基である。

50

## 【0066】

アルコキシ基はさらに、フルオロ、クロロ又はブロモなどの1個又はそれ以上のハロゲンで置換されて「ハロアルコキシ」基を形成していてもよい。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級ハロアルコキシ基である。そのようなラジカルの例は、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシを含む。

## 【0067】

「アリアル」の語は、単独又は組合せとして、1又は2個の環を含み、そのような環が縮合して共に結合していてもよい、炭素環式芳香族系を意味する。「アリアル」の語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル及びインダニルなどの芳香族基を包含する。より好ましいアリアルはフェニルである。前記「アリアル」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ及び低級アルキルアミノなどの1個から3個の置換を有していてもよい。

10

## 【0068】

「ヘテロシクリル」の語は、飽和、部分飽和及び不飽和ヘテロ原子を含む環状ラジカルを包含し、それらのヘテロ原子は、窒素、硫黄及び酸素から選択されうる。この語は、 $-O-$ 、 $-O-S-$ 又は $-S-S-$ 部分を含む環を包含しない。前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ及び低級アルキルアミノなどの1個から3個の置換基を有していてもよい。

20

## 【0069】

飽和ヘテロ環式基の例は、1個から4個の窒素原子を含む飽和3-6員ヘテロ単環式基〔例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル〕；1個から2個の酸素原子と1個から3個の窒素原子を含む飽和3-6員ヘテロ単環式基〔例えばモルホリニル〕；1個から2個の硫黄原子と1個から3個の窒素原子を含む飽和3-6員ヘテロ単環式基〔例えばチアゾリジニル〕を含む。部分飽和ヘテロシクリル基の例は、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルを含む。

## 【0070】

「ヘテロシクリル」の語はまた、5-8員を有する架橋ヘテロ環式基を含む。そのようなラジカルは、8-アザ-ビシクロ〔3.2.1〕オクチル、7-アザ-ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、5-アザ-ビシクロ〔2.1.1〕ヘキシル等を含む。「ヘテロアリアル」基とも称される、不飽和ヘテロ環式基の例は、1個から4個の窒素原子を含む不飽和5-6員ヘテロ単環式基、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル〔例えば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル〕；1個の酸素原子を含む不飽和5-6員ヘテロ単環式基、例えばピラニル、2-フリル、3-フリル等々；1個の硫黄原子を含む不飽和5-6員ヘテロ単環式基、例えば2-チエニル、3-チエニル等々；1個から2個の酸素原子と1個から3個の窒素原子を含む不飽和5-6員ヘテロ単環式基、例えばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル〔例えば1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル〕；1個から2個の硫黄原子と1個から3個の窒素原子を含む不飽和5-6員ヘテロ単環式基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル〔例えば1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル〕を含む。

30

40

## 【0071】

上記の語はまた、ヘテロ環式基がアリアル基と縮合(fused/condensed)しているラジカル：1個から5個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル〔例えばテトラゾロ〔

50

1, 5-b] ピリダジニル] ; 1 個から 2 個の酸素原子と 1 個から 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基 [例えばベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル] ; 1 個から 2 個の硫黄原子と 1 個から 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基 [例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル] も包含する。好ましいヘテロ環式基は、5-10 員縮合又は非縮合ラジカルを含む。ヘテロアリール基のより好ましい例は、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル及びピラジニルを含む。他の好ましいヘテロアリール基は、硫黄、窒素及び酸素から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジリル、ピペリジニル及びピラジニルから選択される 5 又は 6 員ヘテロアリールである。

10

**【0072】**

単独で又はアルキルスルホニルのように他の語に連結して使用される「スルホニル」の語は、それぞれ二価のラジカル  $-SO_2-$  を表わす。

**【0073】**

「アルキルスルホニル」の語は、アルキル基で置換されたスルホニル基を包含する。より好ましいアルキルスルホニル基は、1 個から 6 個の炭素原子を有する「低級アルキルスルホニル」基である。さらに一層好ましいのは、1 個から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルスルホニルである。そのような低級アルキルスルホニルの例は、メチルスルホニル及びエチルスルホニルを含む。

20

**【0074】**

「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルホンアミジル」の語は、アミン基で置換されたスルホニル基 ( $-SO_2NH_2$ ) を表わす。

**【0075】**

「アルキルアミノスルホニル」の語は、スルホニル基が 1 又は 2 個のアルキルアミノ基で置換されている「N-アルキルアミノスルホニル」を含む。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、1 個から 6 個の炭素原子のアルキル部分を有する「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらに一層好ましいのは、1 個から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルアミノスルホニル基である。そのような低級アルキルアミノスルホニル基の例は、N-メチルアミノスルホニル及びN-エチルアミノスルホニルを含む。

30

**【0076】**

単独で又は「カルボキシアルキル」のように他の語と共に使用される「カルボキシ」又は「カルボキシル」の語は、 $-CO_2H$  を表わす。

**【0077】**

単独で又は「アミノカルボニル」のように他の語と共に使用される「カルボニル」の語は、 $-(C=O)-$  を表わす。

**【0078】**

「アミノカルボニル」の語は、式  $-C(=O)NH_2$  のアミド基を表わす。

**【0079】**

「アルコキシカルボニル」の語は、カルボニル基がアルコキシ基で置換されているエステル基を表わす。より好ましいのは、カルボニル基に結合している上述したような低級アルコキシ基を有する「低級アルコキシカルボニル」である。

40

**【0080】**

「N-アルキルアミノカルボニル」及び「N, N-ジアルキルアミノカルボニル」の語は、それぞれ 1 又は 2 個のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を表わす。より好ましいのは、アミノカルボニル基に結合している上述したような低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

**【0081】**

「N-アリールアミノカルボニル」及び「N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル」の語は、それぞれ、1 個のアリール基で、又は 1 個のアルキル基と 1 個のアリール基で

50

置換されたアミノカルボニル基を表わす。

【0082】

「ヘテロシクリルアルキレニル」及び「ヘテロシクリルアルキル」の語は、ヘテロ環で置換されたアルキル基を包含する。より好ましいヘテロシクリルアルキレニル基は、1個から6個の炭素原子のアルキル部分と5又は6員ヘテロシクリル基を有する「5又は6員ヘテロシクリルアルキレニル」基である。同様に、「ヘテロアリールアルキレニル」及び「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール置換されたアルキル基を包含する。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキレニル基である。例は、ピリジルメチル及びチエニルメチルなどのラジカルを含む。

10

【0083】

「アラルキル」及び「アリールアルキル」の語は、アリール置換されたアルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、1個から6個の炭素原子を有するアルキル部分に連結されたアリール基を有する「低級アラルキル」基である。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する「フェニルアルキレニル」である。そのようなラジカル例は、ベンジル、ジフェニルメチル及びフェニルエチルを含む。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシなどで付加的に置換されていてもよい。

【0084】

「アルキルチオ」の語は、二価硫黄原子に連結された、1-10個の炭素原子の、直鎖又は分枝アルキル基を含むラジカルを包含する。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ( $\text{CH}_3\text{S}-$ )である。

20

【0085】

「アルキルチオアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結された、1-10個の炭素原子の、アルキルチオ基を含むラジカルを包含する。さらに一層好ましいのは、各々のアルキル部分が1個から6個の炭素原子を含む低級アルキルチオアルキル基である。「アルキルチオアルキル」の例は、メチルチオメチル( $\text{CH}_3\text{SCH}_2-$ )である。

【0086】

「アルコキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結された、1個から約10個までの炭素原子の、アルコキシ基を含むラジカルを包含する。より好ましいアルコキシアルキル基は、各々1個から6個の炭素原子を含むアルキル部分を有する「低級アルコキシアルキル」基である。そのようなラジカル例は、メトキシエチル、エトキシメチル、メトキシメチル等を含む。さらに一層好ましいのは、各々のアルキル部分が1個から3個の炭素原子を有する低級アルコキシアルキル基である。

30

【0087】

「アミノアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子を有し、それらのうちのいずれかが1個又はそれ以上のアミノ基で置換されていてもよい、直鎖又は分枝アルキル基を包含する。より好ましいアミノアルキル基は、1個から6個の炭素原子と1個又はそれ以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。そのようなラジカル例は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルを含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

40

【0088】

「アミノアルキルアミノ」の語は、1個から約10個までの炭素原子を有し、それらのうちのいずれかがアミノ基上で置換されている、アミノアルキル基を包含する。より好ましいアミノアルキルアミノ基は、1個から6個の炭素原子を有する「低級アミノアルキルアミノ」基である。そのようなラジカル例は、アミノメチルアミノ、アミノエチルアミノ

50

、アミノプロピルアミノ及びアミノブチルアミノを含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アミノアルキルアミノ基である。

【0089】

「アミノアルコキシ」の語は、1個から約10個までの炭素原子を有し、それらのうちのいずれかが1個又はそれ以上のアミノ基で置換されていてもよいアルコキシ基を包含する。より好ましいアミノアルコキシ基は、1個から6個の炭素原子と1個又はそれ以上のアミノ基を有する「低級アミノアルコキシ」基である。そのようなラジカルの例は、アミノメトキシ及びアミノプロポキシを含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アミノアルコキシ基である。

【0090】

「アルキルカルボニルアミノアルキル」の語は、アルキルカルボニル基で置換されているアミノアルキル基を包含する。より好ましいアルキルカルボニルアミノアルキル基は、各々1個から6個の炭素原子を含むアルキル部分を有する「低級アルキルカルボニルアミノアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、メチルカルボニルメチルアミノ等を含む。さらに一層好ましいのは、各々1個から3個の炭素原子を含むアルキル部分を有する低級アルキルアカルボニルアミノアルキル基である。

【0091】

「アルキルカルボニル」の語は、アルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、メチルカルボニル、エチルカルボニル及びプロピルカルボニルなどの、 $C_1$  -  $C_6$  - アルキルカルボニル基である。

【0092】

「アルコキシアルキルカルボニル」の語は、1個又はそれ以上のアルコキシ基で置換されたアルキルカルボニル基を表わす。より好ましいのは、メトキシメチルカルボニル等のような、 $C_1$  -  $C_6$  - アルコキシ -  $C_1$  -  $C_6$  - アルキルカルボニル基である。

【0093】

「アリールカルボニル」の語は、フェニルカルボニルなどの、アリール基で置換されたカルボニル基を表わす。アリールカルボニル基は、このラジカルのアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0094】

「ヘテロアリールカルボニル」の語は、チエニルカルボニルなどの、ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基を表わす。「ヘテロアリールカルボニル」基は、このラジカルヘテロアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0095】

「アラルキルカルボニル」及び「アリールアルキルカルボニル」の語は、アラルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、ベンジルカルボニルなどの、フェニル -  $C_1$  -  $C_3$  - アルキルカルボニル基である。アラルキルカルボニル基は、アリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0096】

「ヘテロシクリルアルキルカルボニル」の語は、ヘテロシクリルアルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、チエニルメチルカルボニル等のような、ヘテロシクリル -  $C_1$  -  $C_3$  - アルキルカルボニル基である。「ヘテロシクリルアルキルカルボニル」基は、このラジカルヘテロシクリル環部分でさらに置換されていてもよい。

【0097】

「ヘテロアリールアルキルカルボニル」の語は、ヘテロアリールアルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、ピリジルメチルカルボニル等のような、ヘテロアリール -  $C_1$  -  $C_3$  - アルキルカルボニル基である。「ヘテロアリールアルキルカルボニル」基は、このラジカルヘテロアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0098】

「シクロアルキルカルボニル」の語は、シクロプロピルカルボニルなどの、シクロアルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、 $C_3$  -  $C_6$  シクロアルキル

10

20

30

40

50



基を含む。「シクロアルキルカルボニル」基は、このラジカルシクロアルキル環部分でさらに置換されていてもよい。

【0099】

「シクロアルキルアルキルカルボニル」の語は、シクロアルキルアルキル基で置換されたカルボニル基を表わす。より好ましいのは、シクロペンチルメチルカルボニルなどの、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル- $C_1 - C_3$ -アルキルカルボニル基である。シクロアルキルアルキルカルボニル基は、アリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0100】

「アルキルアミノ」の語は、アミノ基がそれぞれ、1個のアルキル基で及び2個のアルキル基で置換されている、「N-アルキルアミノ」及び「N,N-ジアルキルアミノ」を包含する。より好ましいアルキルアミノ基は、1個から6個の炭素原子の1又は2個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノ基は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ等のような、モノ又はジアルキルアミノでありうる。

10

【0101】

「アルキルアミノアルキル」の語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、1個から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。適切なアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノメチル等のような、モノ又はジアルキルでありうる。

20

【0102】

「アルキルアミノアルキルアミノ」の語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキルアミノ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキルアミノ基は、1個から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキルアミノ」基である。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル基を有するラジカルである。適切なアルキルアミノアルキルアミノ基は、N-メチルアミノメチルアミノ、N,N-ジメチルアミノエチルアミノ、N,N-ジエチルアミノメチルアミノ等のような、モノ又はジアルキルでありうる。

30

【0103】

「アリールアミノ」の語は、N-フェニルアミノなどの、1又は2個のアリール基で置換されたアミノ基を表わす。アリールアミノ基は、このラジカルアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0104】

「ヘテロアリールアミノ」の語は、N-チエニルアミノなどの、1又は2個のヘテロアリール基で置換されたアミノ基を表わす。「ヘテロアリールアミノ」基は、このラジカルヘテロアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0105】

「アルキルアミノアルキル」の語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、アミノ基に連結された、1個から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノ基は、N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノメチル等のようなモノ又はジアルキルアミノでありうる。

40

【0106】

「シクロアルキルアミノアルキル」の語は、1又は2個のシクロアルキル基で置換されたアミノアルキル基を表わす。より好ましいのは、N-シクロヘキシルメチルアミノメチルなどの、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルアミノ- $C_1 - C_3$ -アルキル基である。シクロアルキルアルキルアミノアルキル基は、このラジカルシクロアルキル環部分でさらに置換

50

されているもよい。

【0107】

「シクロアルキルアルキルアミノアルキル」の語は、1又は2個のシクロアルキルアルキル基で置換されたアミノアルキル基を表わす。より好ましいのは、N-シクロヘキシルメチルアミノメチルなどの、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル- $C_1-C_3$ -アルキルアミノ- $C_1-C_3$ -アルキル基である。シクロアルキルアルキルアミノアルキル基は、シクロアルキル環部分でさらに置換されているもよい。

【0108】

「アラルキルアミノ」及び「アリールアルキルアミノ」の語は、1又は2個のアラルキル基で置換されたアミノ基を表わす。より好ましいのは、N-ベンジルアミノなどの、フェニル- $C_1-C_3$ -アルキルアミノ基である。アラルキルアミノ基は、そのアリール環部分でさらに置換されているもよい。

10

【0109】

「ヘテロシクリルアルキルアミノ」の語は、1又は2個のヘテロシクリルアルキル基で置換されたアミノ基を表わす。より好ましいのは、N-チエニルメチルアミノ等のような、ヘテロシクリル- $C_1-C_3$ -アルキルアミノ基を含む。「ヘテロシクリルアルキルアミノ」基は、このラジカルヘテロシクリル環部分でさらに置換されているもよい。

【0110】

「ヘテロアリールアルキルアミノ」の語は、1又は2個のヘテロアリールアルキル基で置換されたアミノ基を表わす。より好ましいのは、N-チエニルメチルアミノ等のような、ヘテロアリール- $C_1-C_3$ -アルキルアミノである。「ヘテロアリールアルキルアミノ」基は、このラジカルヘテロアリール環部分でさらに置換されているもよい。

20

【0111】

「N-アルキル-N-アリールアミノ」及び「N-アラルキル-N-アルキルアミノ」の語は、それぞれ、1個のアラルキル基と1個のアルキル基で、又は1個のアリール基と1個のアルキル基で、アミノ基に置換されたアミノ基を表わす。

【0112】

「アリールアミノアルキル」の語は、1又は2個のアリール基で置換されたアミノアルキル基を表わす。より好ましいのは、N-フェニルアミノメチルなどの、アリールアミノ- $C_1-C_3$ -アルキル基である。アリールアミノアルキル基は、このラジカルアリール環部分でさらに置換されているもよい。

30

【0113】

「ヘテロアリールアミノアルキル」の語は、1又は2個のヘテロアリール基で置換されたアミノアルキル基を表わす。より好ましいのは、N-チエニルアミノメチルなどの、ヘテロアリールアミノ- $C_1-C_3$ -アルキル基である。「ヘテロアリールアミノアルキル」基は、このラジカルヘテロアリール環部分でさらに置換されているもよい。

【0114】

「アラルキルアミノアルキル」及び「アリールアルキルアミノアルキル」の語は、1又は2個のアラルキル基で置換されたアミノアルキル基を表わす。より好ましいのは、N-ベンジルアミノメチルなどの、フェニル- $C_1-C_3$ -アルキルアミノ- $C_1-C_3$ -アルキル基である。アラルキルアミノアルキル基は、そのアリール環部分でさらに置換されているもよい。

40

【0115】

「アリールチオ」の語は、二価硫黄原子に連結された、6-10個の炭素原子のアリール基を包含する。「アリールチオ」の一例は、フェニルチオである。そのアリール部分がさらに置換されているもよい。

【0116】

「アラルキルチオ」の語は、二価硫黄原子に連結された、上述したようなアラルキル基を包含する。より好ましいのは、フェニル- $C_1-C_3$ -アルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の一例は、ベンジルチオである。そのアリール部分がさらに置換されているも

50

よい。

【0117】

「アリールオキシ」の語は、酸素原子に連結された、上記で定義したような、場合により置換されたアリール基を包含する。そのようなラジカルの例は、フェノキシを含む。

【0118】

「アラルコキシ」の語は、酸素原子を通して他のラジカルに結合されたオキシ含有アラルキル基を包含する。より好ましいアラルコキシ基は、上述したような低級アルコキシ基に連結された、場合により置換されたフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。そのアリール部分がさらに置換されていてもよい。

【0119】

「ヘテロアリールオキシ」の語は、酸素原子に連結された、上記で定義したような、場合により置換されたヘテロアリール基を包含する。

【0120】

「ヘテロアリールアルコキシ」の語は、酸素原子を通して結合されたヘテロアリールアルキル基を包含する。より好ましいヘテロアリールアルコキシ基は、上述したような低級アルコキシ基に連結された、場合により置換されたヘテロアリールアルキル基を有する「低級ヘテロアリールアルコキシ」基である。

【0121】

「アリールオキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結されたアリールオキシ基を含むラジカルを包含する。より好ましいアリールオキシアルキル基は、1個から6個の炭素原子のアルキル部分を有する「低級フェニルオキシアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、フェノキシエチル、フェノキシメチル等を含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級アリールオキシアルキル基である。

【0122】

「ヘテロアリールオキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結されたヘテロアリールオキシ基を含むラジカルを包含する。より好ましいヘテロアリールオキシアルキル基は、1個から6個の炭素原子のアルキル部分を有する「低級ヘテロアリールオキシアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、ピリジルオキシエチル等を含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールオキシアルキル基である。

【0123】

「ヘテロアリールアルキルオキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結されたヘテロアリールアルキルオキシ基を含むラジカルを包含する。より好ましいヘテロアリールアルキルオキシアルキル基は、1個から6個の炭素原子のアルキル部分を有する「低級ヘテロアリールアルキルオキシアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、ピリジルメチルオキシメチル等を含む。さらに一層好ましいのは、1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキルオキシアルキル基である。

【0124】

「アラルキルオキシアルキル」の語は、1個から約10個までの炭素原子の直鎖又は分枝アルキル基に連結されたアラルキルオキシ基を含むラジカルを包含する。より好ましいアラルキルオキシアルキル基は、各々1個から6個の炭素原子のアルキル部分を有する「低級フェニルアルキルオキシアルキル」基である。そのようなラジカルの例は、ベンジルオキシエチル、フェニルエチルオキシメチル等を含む。さらに一層好ましいのは、各々1個から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級アラルキルオキシアルキル基である。

【0125】

「シクロアルキル」の語は、飽和炭素環式基を含む。好ましいシクロアルキル基は、 $C_3$  -  $C_6$  環を含む。より好ましい化合物は、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルを含む。

10

20

30

40

50

## 【0126】

「含む」の語は、指示されている成分を含むが他の要素を排除せず、範囲が開かれている（open-ended）ことを意味する。

## 【0127】

本発明は、好ましくはメラノコルチン-4受容体のアゴニストである化合物を含む。

## 【0128】

本発明はまた、先に述べたものを含む、肥満が仲介する疾患状態の急性又は慢性的治療のための薬剤の製造における、本発明の化合物又は医薬適合性のその塩の使用を含む。本発明の化合物は、抗肥満薬の製造において有用である。本発明の化合物はまた、メラノコルチン受容体の拮抗作用を通して疾患を軽減する又は予防するための薬剤の製造においても有用である。

10

## 【0129】

本発明は、少なくとも1つの医薬適合性の担体、補助薬又は希釈剤と共に、式IからIVの化合物の治療上有効な量を含む医薬組成物を含む。

## 【0130】

本発明はまた、肥満に関連する疾患を有する又はそのような疾患に感受性のある被験対象を式IからIVの化合物の治療上有効な量で治療することを含む、前記被験対象において肥満に関連する疾患を治療する方法を含む。

## 【0131】

（組合せ）

本発明の化合物は単独活性薬剤として投与することができるが、それらはまた、本発明の1又はそれ以上の化合物又は他の作用物質と組み合わせて使用することもできる。組合せとして投与するとき、それらの治療薬は、同時又は異なる時点で連続的に投与される別々の組成物として製剤することができ、若しくは単一組成物として製剤することができる。

20

## 【0132】

本発明の化合物ともう1つ別の薬剤の使用を規定する場合の、「併用療法（co-therapy）」（又は「組合せ治療（combination-therapy）」）の語句は、薬剤の組合せの有益な作用を提供する治療プログラムで連続的に各々の薬剤を投与することを包含することを意図し、また同様に、固定された比率のこれらの活性物質を含む単一カプセルで、又は各々の薬剤について多数の別個のカプセルとしてのように、実質的に同時にこれらの薬剤を併用投与することを包含することを意図する。

30

## 【0133】

固定用量として製剤する場合、そのような組合せ製品は、許容される用量範囲内で本発明の化合物を使用する。式Iの化合物はまた、組合せ製剤が不適切であるときは、既知の作用物質と連続的に投与してもよい。本発明は投与の順序に関して限定されない；式IからIVの化合物は、既知の薬剤の投与前又は投与後に投与してもよい。

## 【0134】

特に、本発明の化合物の投与は、当業者に既知の療法である、付加的な抗肥満薬又は食欲調節剤と同時であってもよい。

## 【0135】

そのような作用物質は、CART（コカインアンフェタミン調節転写産物）アゴニスト、NPY（神経ペプチドY）アンタゴニスト、MC4（メラノコルチン-4）アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF（腫瘍壊死因子）アゴニスト、CRF（副腎皮質刺激ホルモン放出因子）アゴニスト、CRFBP（副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質）アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、P3アゴニスト、IVISH（メラニン細胞刺激ホルモン）アゴニスト、MCH（メラニン細胞濃縮ホルモン）アンタゴニスト、CCK（コレシストキニン）アゴニスト、セロトニン再取込み阻害因子、セロトニン及びノルアドレナリン再取込み阻害因子、5HT（セロトニン）アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）アゴニスト、UCP2又は3（脱共役タンパク質2又

40

50

は3) モジュレーター、レプチンアゴニスト、DA (ドーパミン) アゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシ)、リパーゼ/アミラーゼ阻害因子、PPARモジュレーター、RXRモジュレーター又はTRPAアゴニストから成る群より選択されうる。

【0136】

特にそのような作用物質は、レプチン、トピラメート、プロピオン、デキサメタゾン又はアンフェタミン、フェンフルラミン、デキサフェンフルラミン又はシブトラミン、オルリスタット、マジンドール又はフェンテルミンを含む。

【0137】

さらに、本発明の化合物は、1又はそれ以上の抗高血圧薬と組み合わせて投与しうる。抗高血圧薬の例は、アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール及びメトプロロールなどの $\beta$ -遮断薬、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、キナプリル及びラミプリルなどのACE (アンギオテンシン変換酵素) 阻害薬、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム及びベラパミルなどのカルシウムチャネル遮断薬、及びドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン及びテラゾシンなどの $\alpha$ -遮断薬、PPAR $\gamma$ アゴニストを含むインスリン感作物質 [グリタゾン (例えばトログリタゾン、プログリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653等) など] 及びメトホルミン及びフェンホルミンなどのビグアニド、インスリン又はインスリンミメティック、トルブタミド及びグリピジドなどのスルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害薬、(アカルボースなど)、[HMG-CoAレダクターゼ阻害薬 (ロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、及び他のスタチン)、金属イオン封鎖剤 (sequestrants) (コレステラミン、コレステボル及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、ニコチンアルコールニコチン酸又はその塩、増殖因子-活性化因子受容体 (フェノフィブリン酸誘導体 (ゲンフィプロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート) などのxアゴニスト)、コレステロール吸収の阻害薬、例えば $\beta$ -シトステロール及び(アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 阻害薬、例えばメリナミド、プロブコール、ビタミンE及びサイロミメティック] などのコレステロール低下薬、PPAR $\delta$ アゴニスト、フェンフルラミン、デキサフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット又はP3アドレナリン作動性レセプターアゴニストなどの抗肥満性化合物、神経ペプチドYアンタゴニスト (例えば神経ペプチドY5) などの摂食行動調節剤、GlaxoによるPPAR $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アンタゴニスト、フルオキセチン及びセルトラリンなどのセロトニン再取り込み阻害薬、MK-0677などの成長ホルモン分泌促進薬; 及びシルデナフィル及びIC-351などのホスホジエステラーゼV (PDE-V) 阻害薬を含む雄性及び/又は雌性性機能障害の治療において有用な薬剤; フェントラミンメシレートなどのx2-アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト; 及びアポモルフィンなどのドーパミンレセプターアゴニストである。さらなる詳細については、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版、Gennaro編集、MacK Publishing Co., Easton, PA, 1995が参照できる。

【0138】

本発明は、式IからIVの化合物の製造のための方法を含む。

【0139】

本発明の化合物は、一般に、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有することができ、それ故光学異性体の形態ならびにそれらのラセミ又は非ラセミ混合物の形態で存在しうる。光学異性体は、従来の方法に従って、例えばジアステレオ異性体塩の形成によって、光学活性酸又は塩基での処理によって、ラセミ混合物の分割から得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンホルスルホン酸であり、その後結晶化によってジアステレオ異性体の混合物を分離し、これらの塩から光学活性塩基を遊離させる。光学異性体の分離のための様々な方法は、鏡像異

10

20

30

40

50

性体の分離を最大にするように至適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムの使用を含む。さらにもう1つの使用可能な方法は、本発明の化合物を活性化形態の光学的に純粋な酸と又は光学的に純粋なイソシアネートと反応させることによる、共有結合ジアステレオ異性体分子の合成を含む。合成したジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化又は昇華などの従来の手段によって分離し、その後加水分解して鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。本発明の光学活性化合物は、同様に、活性な出発物質を使用することによって入手できる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル又は塩の形態でありうる。

#### 【0140】

本発明の化合物は、一般に、式 I から I V の化合物ファミリーに含まれる、互変異性体を有しうる。

10

#### 【0141】

医薬適合性のそれらの塩も、式 I から I V の化合物のファミリーに含まれる。「医薬適合性の塩」の語は、アルカリ金属塩を形成するため及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。その塩の性質は、医薬適合性であることを条件として、決定的に重要ではない。式 I から I V の化合物の適切な医薬適合性の酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から製造しうる。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族、環状脂肪族、芳香族、アリール脂肪族、ヘテロ環式、炭素環式及びスルホンクラスの有機酸から選択され、その例は、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモイン酸、ペクチン酸、一過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバルプロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトアル酸及びガラクトツロン酸である。式 I から I V の化合物の適切な医薬適合性の塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られる塩などの金属塩、又は、第一級、第二級及び第三級アミン、カフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、アイスチジン (a i s t i d i n e)、グルカミン、イソプロピルアミン、リシン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの環状アミンを含む置換アミンを包含する有機塩基から作られる塩を含む。これらの塩はすべて、例えば適切な酸又は塩基を式 I から I V の化合物と反応させることにより、本発明の対応する化合物から従来の手段によって製造しうる。

20

30

40

#### 【0142】

また、塩基性窒素含有基を、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルなどの低級ハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルのような硫酸アルキル、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルなどの長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジル及びフェネチルのようなハロゲン化アラルキル、その他のような作用物質で四級化することができる。それによって水溶性又は油溶性又は分散性生成物が得られる。

#### 【0143】

医薬適合性の酸付加塩を形成するために使用しうる酸の例は、塩酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、及びシュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸のような有機酸を含む。

50

他の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属との塩又は有機塩基との塩を含む。

【0144】

そのような塩のさらなる例は、B e r g e ら、J . P h a r m . S c i . , 6 6 , 1 ( 1 9 7 7 ) の中に見出すことができる。

【0145】

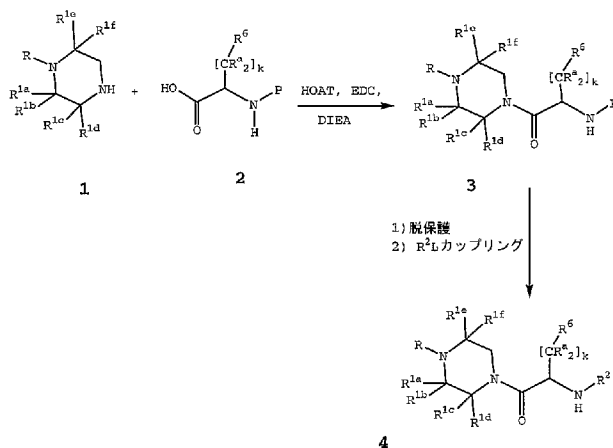
一般的な合成手順

本発明の化合物は、下記のスキーム1から14の手順に従って合成することができ、その中の置換基は、さらなる記述がある場合を除いて、上記の式IからIVについて定義したとおりである。

【0146】

【化24】

スキーム 1



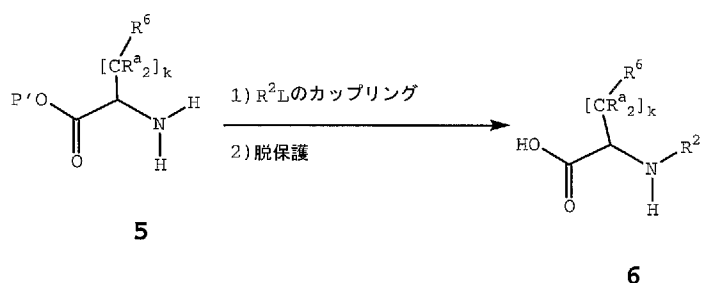
【0147】

式Iの化合物は、スキーム1に記載するような収束方式で製造しうる。保護アミノ酸2（式中、Pは保護基である）を、MeCl<sub>2</sub>などの溶媒中のHOAT、EDC及びDIEAなどで、標準ペプチドカップリング条件を用いて置換ピペラジン1とカップリングし、室温で反応させて、保護ピペラジンアミノ酸3を生成する。保護アミノ酸誘導体2は市販されているか、若しくは文献の方法（R. M. Williams, Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989）によって製造しうる。同様に、置換ピペラジン1は、市販されているか、若しくは文献の方法によって製造できるか、若しくは類似化合物について記述されている文献の方法に従って製造しうる。これらの方法の一部は以下のスキームの中で示されている。保護基P（CBZ、BOC等々）の除去を、BOC基を除去するための50% TFA及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶液などによる従来の方法を用いて実施し、遊離アミンを得る。その遊離アミンを、MeCl<sub>2</sub>などの溶媒中、DIEAなどの塩基で処理する。その反応混合物を、ほぼ室温などの温度で、溶媒中のHOAT、EDC及びDIEAなどによる標準ペプチドカップリング条件を用いて、置換酸などのR<sup>2</sup>L（Lは脱離基である）とカップリングし、所望化合物4を得る。

【0148】

【化25】

スキーム 2



10

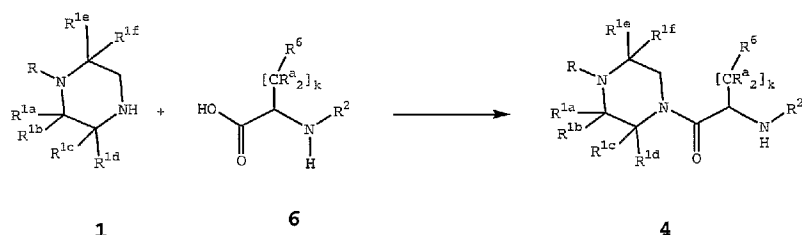
## 【0149】

式中、P' が C<sub>1</sub> - 4 アルキル（メチル又はエチルなど）、ベンジル又はアリル基を含む酸保護基である、アミノ酸エステル中間体 5 は、文献で広く記述されている方法によって合成できる。R<sup>2</sup>L（L は脱離基である）とエステル 5 を、標準ペプチドカップリング条件下に置換酸などでカップリングし、その後エステル基 P' を除去して、中間体 6 を得る。

## 【0150】

## 【化26】

スキーム 3



20

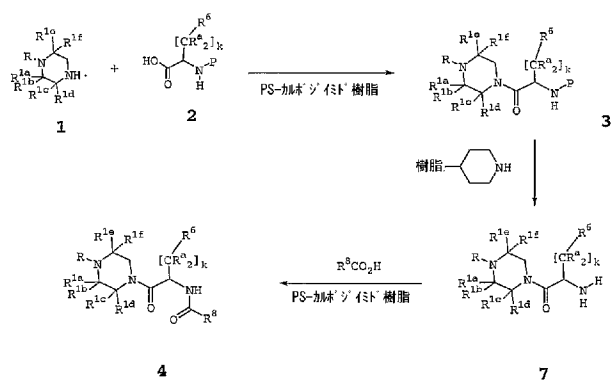
## 【0151】

式 I の化合物はまた、スキーム 3 に記載するような収束方式でも製造しうる。中間体 6 を標準ペプチドカップリング反応条件下でピペラジン 1 にカップリングすることにより、化合物 4 を得る。

## 【0152】

## 【化27】

スキーム 4



40

## 【0153】

スキーム 4 に記載するような、式 I の化合物を製造するための上述した化学の変法を用いて化学物質ライブラリーを作製することができる。ピペラジン 1 を P S -カルボジイミド

50

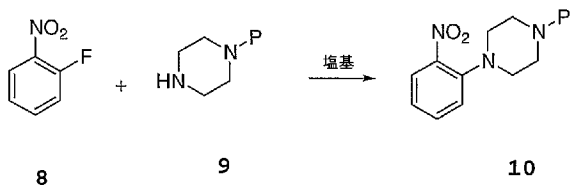


樹脂及び F M O C 保護アミノ酸に加える。過剰のピペラジン 1 を P S - イソシアネート樹脂などで捕捉する。この反応混合物を、D M A P 及びピペリジン-4-カルボン酸ポリアミン樹脂 H L を含むバイアル中にろ過する。P S - カルボジイミド樹脂と  $R^8CO_2H$  を加える。その反応物をろ過し、過剰アミンを P S - イソシアネート樹脂などで捕捉する。その化合物を必要に応じて脱保護して、化合物 4 を生成する。当業者に既知の他の条件及び樹脂が使用できる。

【0154】

【化28】

スキーム 5



10

【0155】

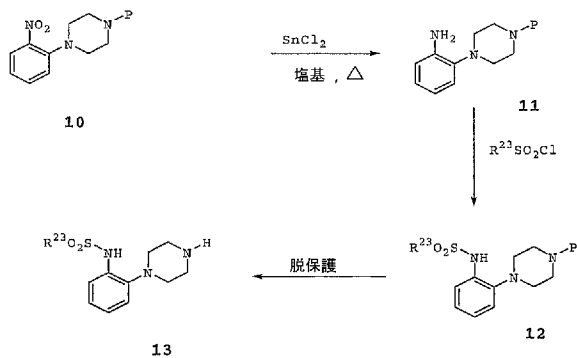
置換ピペラジンは、スキーム 5 に示す方法などによって製造できる。2-フルオロニトロベンゼン 8、D I E A、1-ベンジルピペラジン 9 及び D M F などの溶媒を反応させて、ニトロフェニルピペラジン 10 を生成する。

20

【0156】

【化29】

スキーム 6



30

【0157】

ベンゼンスルホンアミドピペラジンは、スキーム 6 に示す方法によって製造される。過剰の  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  を、アルコール、好ましくは E t O H などの溶媒中の保護された 1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン 10 の溶液に加える。その反応混合物を、約 60℃ などの温度に加熱し、その後、1 N N a O H 及び  $CH_2Cl_2$  などの塩基で処理して、保護アミン 11 を得る。選択的に、前記ニトロ化合物を、10% P d / C の存在下の  $H_2$  などで水素化してもよい。

40

【0158】

置換塩化スルホニルを、 $CH_2Cl_2$  などの非プロトン性溶媒中、保護された 2-ピペラジニルフェニルアミン 11 とピリジンなどの塩基の混合物に加える。この反応混合物を室温より高い温度などで、より好ましくは還流で、加熱する。室温に冷却した後、N a H C O <sub>3</sub> の飽和溶液などの塩基を加えて、保護スルホン 12 を得る。

【0159】

前記スルホン 12 を脱保護して遊離ピペラジン 13 を形成する。例えば、ピペラジンがベンジル保護されている場合は、そのベンジル基を M e O H などの溶媒中の 10% P d / C 及び H C O <sub>2</sub> N H <sub>4</sub> によって除去し、還流などで加熱して、スルホンアミド 13 を得る。

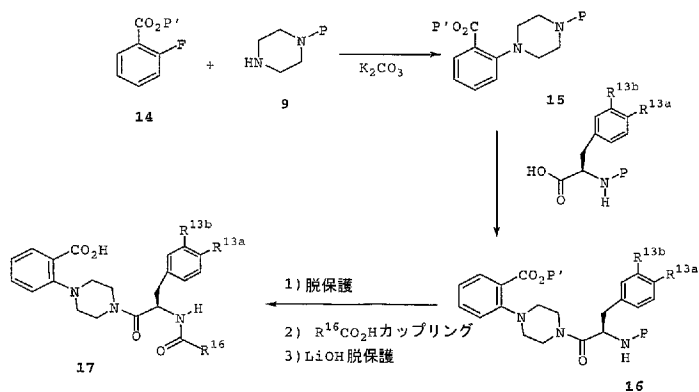
50

他の保護基を除去する方法は当業者に既知である。

【0160】

【化30】

スキーム 7



10

【0161】

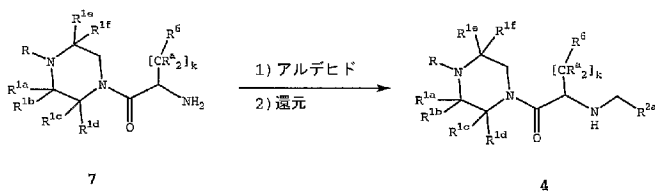
安息香酸誘導体は、スキーム 7 に示すのと同様の工程によって製造しうる。エステル 14、保護ピペラジン 9 及び  $K_2CO_3$  などの塩基の混合物を、およそ  $100^\circ C$  より高い温度で、より好ましくは約  $150^\circ C$  などで加熱し、ベンゾエート 15 を生成する。保護ピペラジニルベンゾエート 15 を、ベンジル保護のための  $10\% Pd/C$  及び  $HCO_2NH_4$  などで脱保護し、慣例的なカップリング化学を用いて適切なアミノ酸とカップリングして、エステル 16 を得る。さらなる脱保護を行い、 $R^{16}CO_2H$  とカップリングした後（標準ペプチド条件で）、ほぼ室温より高い温度で、好ましくは約  $60^\circ C$  で、 $LiOH$  の水溶液で処理することによって遊離酸 17 を生成する。

20

【0162】

【化31】

スキーム 8



30

【0163】

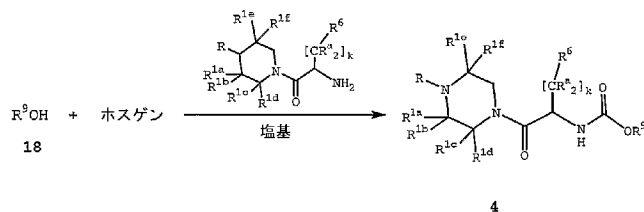
式中、 $R^2$  が  $-CH_2R^{2a}$  である式 I の化合物も、スキーム 8 に示すような収束方式で製造しうる。 $ClCH_2CH_2Cl$  などの溶媒中の遊離アミン 7 及び  $DI EA$  などの塩基に、アルデヒドと  $NaBH(OAc)_3$  などの還元剤を加えて、式中、 $R^{2a}$  がアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルである置換アミン 4 を生成する。この反応物を、好ましくはほぼ室温に保持する。

40

【0164】

【化32】

スキーム 9



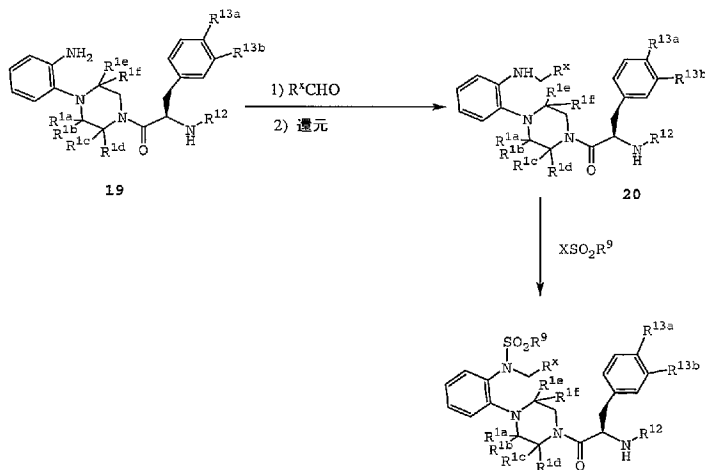
## 【0165】

式中、 $R^2$  が  $-C(=O)OR^9$  である式 I の化合物も、スキーム 9 に示すように製造しうる。アルコール 18 を、 $CH_2Cl_2$  などの適切な溶媒中、 $-23^\circ C$  から還流まで、好ましくは約  $0^\circ C$  から還流までの温度で、ホスゲン及び DIEA などの塩基で無水物に変換する。その混合物にピペラジン誘導体 7 と塩基を加えて、アミド 4 を得る。対応する尿素を生成するためのアミンの反応にも同様の手順が使用できる。

## 【0166】

## 【化 33】

スキーム 10



## 【0167】

式 I の化合物はまた、スキーム 10 に示すような収束方式でも製造しうる。スキーム 9 の合成の手順に従って、アニリン 20 を対応するアミン 19、アルデヒド及び  $NaBH(OAc)_3$  などの還元剤から製造する。アニリン 20 を、 $ClCH_2CH_2Cl$  などの適切な溶媒中、例えば塩化メチルスルホニル、ピリジンなどの塩基、及び DMA P (触媒) を使用してさらに置換して、スルホンアミド 21 を得ることができる。

## 【0168】

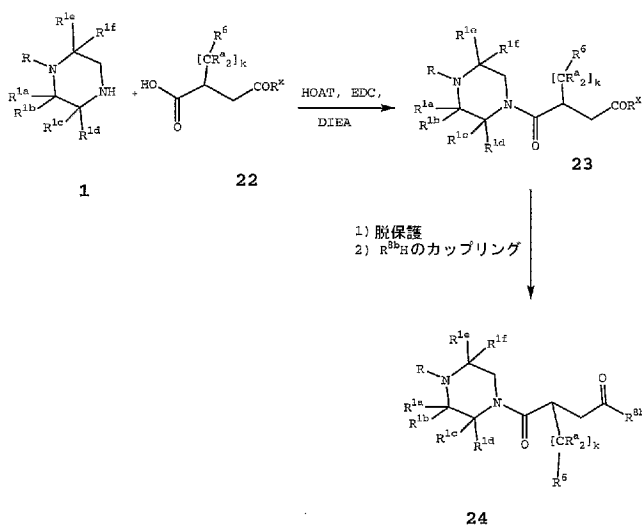
## 【化 34】

10

20

30

スキーム 11



10

## 【0169】

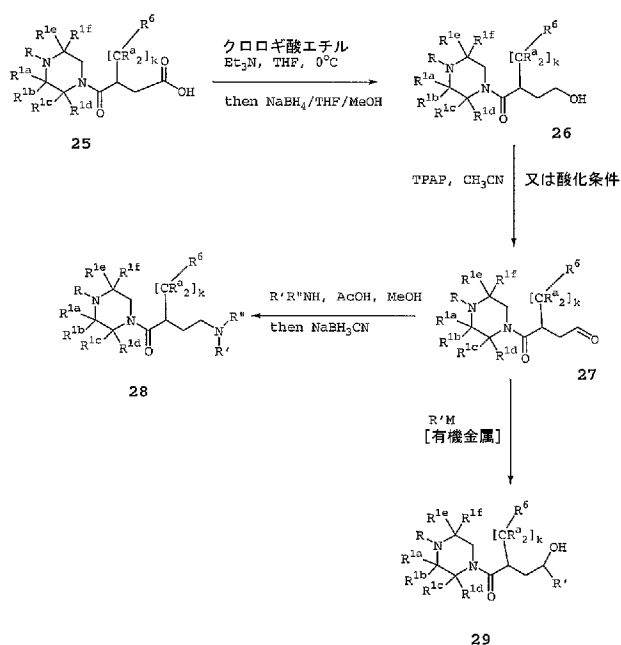
式中、 $R^2$  が  $-C(=O)R^8$  であり、及び Y が  $CH_2$  である式 I の化合物は、スキーム 11 に示すように製造しうる。ピペラジン 1 を酸 22 (式中、 $R^x$  は、アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ等のような酸保護基である) とカップリングして、ピペラジニルアミド 23 を形成する。このアミド 23 を脱保護して遊離酸を生成し、それを適切な試薬 (式中、 $R^{8b}$  は、場合により置換されたアミンなどの酸と反応することができる) とカップリングして、化合物 24 を生成することができる。そのようなカップリング剤は通常のアミノ酸カップリング試薬でありうる。

20

## 【0170】

## 【化35】

スキーム 12



30

40

## 【0171】

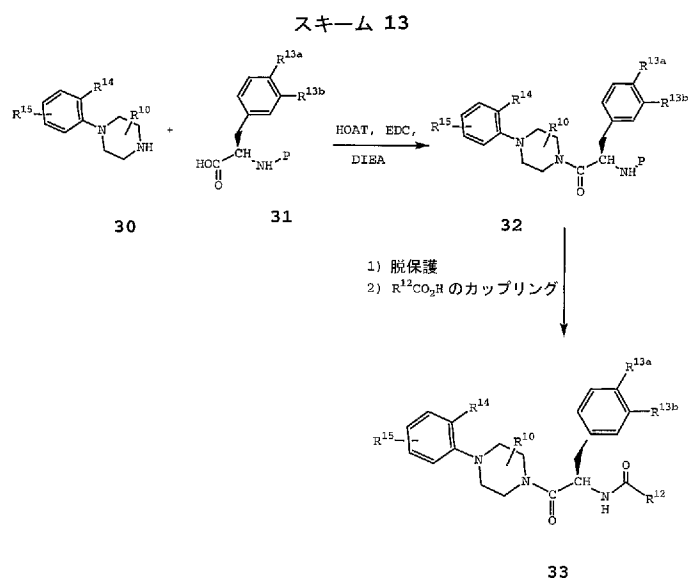
あるいは、式中、 $R^2$  が  $-COR^8$  であり、及び Y が  $CH_2$  である、式 I のいくつかの種類の化合物は、スキーム 12 に示すように製造しうる。遊離酸 25 を、例えば最初に酸 2

50

5 をクロロギ酸エチルなどで混合カーボネートに変換し、次に  $\text{NaBH}_4$  などでアルコール 26 に還元する 2 段階手順を用いて、アルコール 26 に還元することができる。このアルコール 26 をアルデヒド 27 に変換し（Desse Martin 試薬、TPAP などの試薬又は Swern 酸化を使用して）、それを、酢酸の存在下などで置換アミンとさらに反応させて、その後  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  などで還元して、アミン 28 を生成することができる。選択的に、前記アルデヒド 27 を有機金属試薬と反応させて、アルコール 29 を生成することができる。

【0172】

【化36】



10

20

【0173】

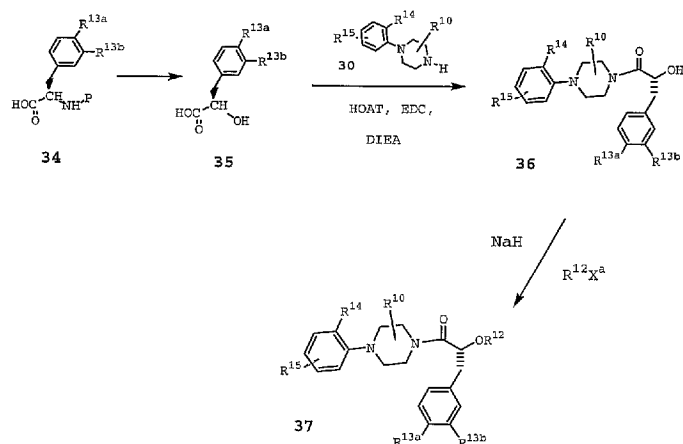
式 I I の化合物は、スキーム 13 に示すように製造しうる。保護された D-フェニルアラニン誘導体 31（P は保護基である）を、 $\text{MeCl}_2$  などの溶媒中の HOAT、EDC 及び DIEA などで、標準ペプチドカップリング条件を用いて置換フェニルピペラジン 30 とカップリングし、室温で反応させて、保護ピペラジンフェニルアラニン化合物 32 を生成する。保護基 P（CBZ、BOC、FMOC 等々）の除去を、50% TFA 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の溶液（BOC 基を除去するため）などによる従来の方法を用いて実施し、遊離アミンを得る。その遊離アミンを、 $\text{MeCl}_2$  などの溶媒中、DIEA などの塩基で処理する。その反応混合物を、ほぼ室温などの温度で、溶媒中の HOAT、EDC 及び DIEA などによる標準ペプチドカップリング条件を用いて、置換酸とカップリングし、所望化合物 33 を得る。

【0174】

【化37】

30

スキーム 14



10

## 【0175】

式 I の化合物（式中、Y は O である）は、スキーム 14 に示すように製造しうる。保護フェニルアラニン誘導体 34 を  $\text{H}_2\text{SO}_4$  などの酸で処理する。その溶液に、約  $0^\circ\text{C}$  などの温度で、 $\text{NaNO}_2$  などの酸化剤を加え、ほぼ室温で反応させて、アルコール 35 を生成する。そのアルコール 35 を、先に述べた手順と同様にして置換フェニルピペラジン 20 とカップリングして、共役アルコール 36 を得る。その共役アルコール 36 を、アルカリ金属と置換ハロゲン化物での処理などによってエーテル 37 に変換する。

20

## 【0176】

保護された D-フェニルアラニン誘導体は市販されているか、若しくは文献の方法（R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon Press: Oxford, 1989）によって製造しうる。同様に、置換ピペラジンは、市販されているか、若しくは文献の方法によって製造できるか、若しくは類似化合物について記述されている文献の方法に従って製造しうる。TIC 誘導体は、W000/74679 号に述べられている方法などによって製造できる。ピペラジン誘導体は、W095/34311 号に述べられている方法などによって製造できる。

30

## 【0177】

スキーム 1 から 14 の中で定義される出発化合物は、塩形成基が存在すること及び塩形態での反応が可能であることを条件として、必要に応じて保護形態で及び／又は塩の形態で官能基を伴って存在しうる。所望する場合は、式 I の 1 つの化合物を式 I のもう 1 つ別の化合物又はその N-オキシドに変換することができる；式 I の化合物を塩に変換することができる；式 I の化合物の塩を遊離化合物又はもう 1 つ別の塩に変換することができる；及び／又は式 I の異性化合物の混合物を個々の異性体に分離することができる。

## 【0178】

N-オキシドは、式 I の化合物を、無機溶媒中、例えばジクロロメタン中、約  $0^\circ\text{C}$  から室温までのような、約  $-10$  から  $35^\circ\text{C}$  の間の温度で、過酸化水素又は過酸、例えば 3-クロロペルオキシ安息香酸と反応させることにより、既知の方法で得ることができる。

40

## 【0179】

式 I から IV の化合物において 1 個又はそれ以上の他の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基を、それらが反応に関与すべきではないので、保護する場合又は保護する必要がある場合、それらは、ペプチド化合物、そしてまたセファロスリン及びペニシリン、ならびに核酸誘導体及び糖類の合成において通常使用される基である。

## 【0180】

保護基は、前駆物質中に既に存在してもよく、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化

50

、加溶解分解、及び同様の反応のような、望ましくない副反応から当該官能基を保護しなければならない。自らは、例えば生理的条件に類似した条件下で、典型的には加溶解分解、還元、光分解によって又は酵素作用によって、容易に、すなわち望ましくない副反応を伴わずに、除去されること、及び最終産物中には存在しないことが保護基の特徴である。専門家は、いずれの保護基が上記及び下記で述べる反応に適するかを知っているか、若しくは容易に確立することができる。

#### 【0181】

そのような保護基によるそのような官能基の保護、保護基自体、及びそれらの除去反応は、例えば、J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley, New York 1981, 「The Peptides」, 第3巻（編集者：E. GrossとJ. Meienhofer）, Academic Press, London and New York 1981, 「Methoden der organischen Chemie」 (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 第4版、第15/1巻、Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H. -D. JakubkeとH. Jeschkeit, 「Aminosäuren, Peptide, Proteine」 (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及びBasel 1982, 及びJochem Lehmann, 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」 (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974などの標準参考文献の中に述べられている。

#### 【0182】

所望に応じて実施される付加的な工程段階において、反応に関与すべきでない出発物資の官能基は、無保護形態で存在してもよく、若しくは、例えば「保護基」の下で上述した保護基の1つ又はそれ以上によって保護されていてもよい。それらの保護基はその後、前記で述べた方法に1つの従って完全に又は部分的に除去される。

#### 【0183】

塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体既知の方法で製造しうる。式Iの化合物の酸付加塩は、酸又は適切な陰イオン交換試薬で処理することによって入手しうる。2個の酸分子を有する塩（例えば式Iの化合物の二ハロゲン化物）は、1化合物につき1個の酸分子を有する塩（例えば一ハロゲン化物）にも変換することができる；これは、加熱して溶融物にすることによって、若しくは例えば、高温で、例えば約130℃から約170℃で、高圧下に固体として加熱することによって実施でき、式Iの化合物の1分子につき1分子の酸が放出される。

#### 【0184】

塩は通常、例えば適切な塩基性試薬、例えばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭化水素、又はアルカリ金属水酸化物、典型的には炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムで処理することによって、遊離化合物に変換することができる。

#### 【0185】

ここで述べるすべての工程段階は、既知の反応条件下で、好ましくは特定して述べる条件下で、好ましくは使用する試薬に対して不活性であり、これらを溶解することができる、溶媒又は希釈剤の不在下又は通常は存在下に、触媒、縮合剤又は中和剤、例えばイオン交換体、典型的には、例えばH形態の、陽イオン交換体、の存在下又は不在下で、反応及び／又は反応物に依存して低温、標準温度又は高温で、例えば約-100℃から約190℃、好ましくは約-80℃から約150℃、例えば約-80℃から約60℃、室温、約-2

10

20

30

40

50

0℃から約40℃又は使用する溶媒の沸点で、大気圧下に又は、適宜に加圧した、密封容器内で、及び／又は不活性ガス体中で、例えばアルゴン又は窒素下で、実施することができる。

【0186】

塩は、それらが塩形成基を含む場合は、すべての出発化合物及び中間体中に存在してもよい。塩はまた、反応がそれによって妨げられないことを条件として、そのような化合物の反応中に存在してもよい。

【0187】

一部の場合、典型的には水素化工程では、例えば個々の異性体の回収をより容易にする、立体選択的反応を実施することが可能である。

10

【0188】

問題となる反応に適する、その中から選択することができる溶媒は、工程の説明の中に異なる記載がない限り、例えば水、エステル、典型的には低級アルキル-低級アルカノエート、例えばジエチルアセテート、エーテル、典型的には脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、又は環状エーテル、例えばTHF、液化芳香族炭化水素、典型的にはベンゼン又はトルエン、アルコール、典型的にはMeOH、EtOH又は1-又は2-プロパノール、ニトリル、典型的にはAcCN、ハロゲン化炭化水素、典型的にはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、酸アミド、典型的にはDMF、塩基、典型的には複素環式窒素塩基、例えばピリジン、カルボン酸、典型的には低級アルカンカルボン酸、例えばAcOH、無水カルボン酸、典型的には低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、線状又は分枝炭化水素、典型的にはシクロヘキサン、ヘキサン又はイソペンタン、若しくはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液を包含する。そのような溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィー又は分配を通して、プロセッシングにおいても使用しうる。

20

【0189】

本発明はまた、中間体としていずれかの段階で入手しうる化合物から出発して、足りない段階を実施するか、若しくはいずれかの段階で肯定を中止するか、若しくは反応条件下で出発物質を形成するか、若しくは反応性誘導体又は塩の形態の前記出発物質を使用するか、若しくは本発明に従った工程によって入手しうる化合物を製造し、前記化合物をその場で処理する形態の工程にも関する。好ましい実施形態では、上記で好ましいと述べた化合物を導く出発物質から出発する。

30

【0190】

それらの塩を含む、式Iの化合物はまた、水和物の形態でも入手でき、若しくはそれらの結晶は、例えば結晶化のために使用される溶媒（溶媒和物として存在する）を含みうる。

【0191】

新しい出発物質及び／又は中間体、ならびにそれらの製造のための方法も、同様に本発明の対象である。好ましい実施形態では、そのような出発物質を使用し、好ましい化合物を得ることができるように反応条件を選択する。

【0192】

本発明の出発物質は、既知であるか、市販されているか、若しくは当技術分野において既知である方法に従って又は既知の方法から類推して合成することができる。

40

【0193】

反応及び生じた反応産物の精製を実施する上で必要な技術は当業者に既知である。精製手順は、結晶化及び順相又は逆相クロマトグラフィーを含む。

【0194】

出発物質の製造において、反応に関与しない既存の官能基は、必要に応じて、保護すべきである。好ましい保護基、それらの導入及び除去は、上記又は実施例の中に述べられている。

【0195】

残りの出発物質はすべて既知であるか、既知の方法に従って製造できるか、若しくは市販のものが入手できる；特に、それらは実施例の中で述べる工程を用いて製造することがで

50



きる。

【0196】

下記の実施例は、式 I から I V の化合物の製造方法の詳細な説明を含む。これらの詳細な説明は本発明の範囲内であり、本発明の一部をなす、上述した一般合成手順を例示するものである。

【0197】

これらの詳細な説明は例示のためにのみ提供するものであり、本発明の範囲の限定を意図しない。

【0198】

異なる記載がない限り、すべての物質は市販品供給者から入手し、さらなる精製を行わずに使用した。空気又は水分感受性化合物を含むすべての反応は、窒素ガス体下で実施した。すべての分量単位は重量割合であり、温度は、異なる記載がない限り、℃である。すべての化合物がそれらの指定された構造と一致する NMR スペクトルを示した。異なる記載がない限り、反応は室温で実施した。

【0199】

下記の略語を使用する：

A t O H	—	酢酸	
A l H <sub>3</sub>	—	水素化アルミニウム	
B n	—	ベンジル	
B o c	—	t e r t — (ブトキシカルボニル) —	20
B o c — D — P h e — O H	—	N — t e r t — (ブトキシカルボニル) — D — フェニルアラニン	
B o c — L — T i c — O H	—	N — t e r t — (ブトキシカルボニル) — L — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロイソキノリン — 3 — カルボン酸	
B o c — p — C l — D — P h e — O H	—	N — t e r t — (ブトキシカルボニル) — パラ — クロロ — D — フェニルアラニン	
B O P — C l	—	ビス (2 — オキソ — 3 — オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド	
C B Z — N	—	カルボベンジルオキシ	
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	—	ジクロロメタン	30
C l C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C l	—	二塩化エチレン	
C H <sub>3</sub> C N	—	アセトニトリル	
c h x l	—	シクロヘキシル	
C o n d	—	濃縮	
c y p	—	シクロプロピル	
D I E A	—	N, N — ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	—	4 — ジメチルアミノピリジン	
D M E	—	エチレングリコールジメチルエーテル	
D M F	—	ジメチルホルムアミド	
E D C	—	1 — エチル — 3 — [3 — (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド	40
ヒドロクロリド			
E t <sub>2</sub> O	—	ジエチルエーテル	
E t O A c	—	酢酸エチル	
E t O H	—	エチルアルコール	
F m o c	—	N — (9 — フルオレニルメトキシカルボニル) —	
g	—	グラム	
h	—	時間	
H <sub>2</sub>	—	水素	
H <sub>2</sub> O	—	水	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	過酸化水素	

$\text{HCO}_2\text{NH}_4$	—	ギ酸アンモニウム	
$\text{HCl}$	—	塩酸	
$\text{HOAT}$	—	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
$\text{HOBt}$	—	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
$\text{H}_3\text{PO}_4$	—	リン酸	
$\text{HPLC}$	—	高圧液体クロマトグラフィー	
$\text{K}_2\text{CO}_3$	—	炭酸カリウム	
$\text{LDA}$	—	リチウムジイソプロピルアミド	
$\text{LiOH}$	—	水酸化リチウム	
$\text{LiAlH}_4$	—	水素化アルミニウムリチウム	10
$\text{mg}$	—	ミリグラム	
$\text{ml}$	—	ミリリットル	
$\text{min}$	—	分	
$\text{MeOH}$	—	メチルアルコール	
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	—	炭酸ナトリウム	
$\text{NaH}$	—	水素化ナトリウム	
$\text{NaOH}$	—	水酸化ナトリウム	
$\text{NaBH}_3\text{CN}$	—	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	—	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
$\text{NaHCO}_3$	—	炭酸水素ナトリウム	20
$\text{NaHMDs}$	—	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	—	一塩基リン酸ナトリウム	
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	—	硫酸ナトリウム	
$\text{N}_2$	—	窒素	
$\text{NH}_3$	—	アンモニア	
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	—	硫酸アンモニウム	
$\text{NH}_4\text{OAc}$	—	酢酸アンモニウム	
$\text{NH}_4\text{Cl}$	—	塩化アンモニウム	
$\text{Pd/C}$	—	活性炭担持型パラジウム	
$\text{ps}$	—	ポリスチレン	30
$\text{phe}$	—	フェニルアラニン	
$\text{RT}$	—	室温	
$\text{Satd}$	—	飽和	
$\text{SiO}_2$	—	シリカ	
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	—	ニ水和塩化第二スズ	
$\text{soln}$	—	溶液	
$\text{TEA}$	—	トリエチルアミン	
$\text{THF}$	—	テトラヒドロフラン	
$\text{TIC}$	—	テトラヒドロイソキノリンカルボン酸	
$\text{TPAP}$	—	過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム	40
$\text{TLC}$	—	薄層クロマトグラフィー	

分取 $\text{HPLC}$  ( $\text{TFA}$ 緩衝液) : 異なる記載がない限り、 $\text{TFA}$ 緩衝液を使用して分取 $\text{HPLC}$ によって精製した化合物は、 $\text{YMC-ODS AM}$  ( $150 \times 20 \text{ mm}$ 、5ミクロン粒径) カラムにおいて、 $20 \text{ mL/分}$ の流速で実施した。使用した溶離液は、 $\text{H}_2\text{O}$ 中10%から100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ で7分間、その後100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ で3.5分間であった。どちらの溶媒も0.1%  $\text{TFA}$ で緩衝した。

#### 【0200】

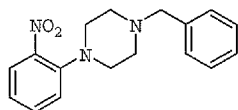
分取 $\text{HPLC}$  ( $\text{AcOH}$ 緩衝液) :  $\text{AcOH}$ を緩衝液として使用するときは、次の方法を使用した。 $\text{YMC-ODS AM}$  ( $150 \times 20 \text{ mm}$ 、5ミクロン粒径) カラム、 $20 \text{ mL/分}$ の流速。使用した溶離液は、 $\text{H}_2\text{O}$ 中10%から100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ で6分間、そ

の後 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  で 3.5 分間であった。どちらの溶媒も 0.1%  $\text{AcOH}$  で緩衝した。

【0201】

【化38】

調製 I



10

【0202】

1-(2-ニトロフェニル)-4-ベンジルピペラジン

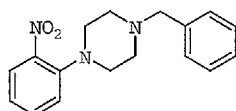
磁気攪拌子を備えた 500 mL の丸底フラスコに、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) 中の 1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン (エムカーケミ (Emka-Chemie)) (30 g、145 mmol) を加えた。 $\text{H}_2\text{O}$  中の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の溶液 (100 mL 中 61.2 g) を加え、反応混合液を 5 分間攪拌した。攪拌を止め、臭化ベンジル (18.6 mL、159 mmol) を加え、反応液を 4 時間還流にて熱した。有機層を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 mL) で抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo* にて濃縮して、1-(2-ニトロフェニル)-4-ベンジルピペラジンを、オレンジ色油として得た (42 g)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 298 (M+H)、MS (ESI、陰イオン)  $m/z$ : 296 (M-H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  に関する計算値: 297.15。

20

【0203】

【化39】

調製 I (a)



30

【0204】

1-(2-ニトロフェニル)-4-ベンジルピペラジン

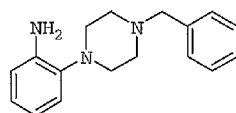
磁気攪拌子を備えた 500 mL の丸底フラスコに、2-フルオロニトロベンゼン (14 g、101 mmol)、DIEA (19 mL、110 mmol)、1-ベンジルピペラジン (18 mL、110 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) および DMF (250 mL) を加えた。この反応液を 18 時間攪拌し、400 mL の EtOAc にて希釈し、各 300 mL の 10%  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で洗浄した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo* にて濃縮して、1-(2-ニトロフェニル)-4-ベンジルピペラジンを得た (30 g)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  に関する計算値: 297.15。

40

【0205】

【化40】

調製 II



【0206】

2-[4-ベンジルピペラジニル]フェニルアミン

50

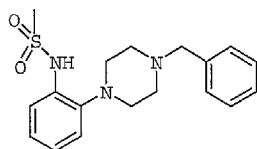
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、1-(2-ニトロフェニル)-4-ベンジルピペラジン(42 g、160 mmol)、EtOH(300 mL)およびSnCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O(アルドリッチ(Aldrich))(141 g、624 mmol)を加え、反応混合液を60℃まで、5時間暖めた。この反応混合液を、1N NaOH(30 mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて処理した。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×30 mL)にて抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、明黄色油として、アミンを得た(34 g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 268(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 266(M-H)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>に関する計算値: 267.17。

【0207】

10

【化41】

調製Ⅲ



【0208】

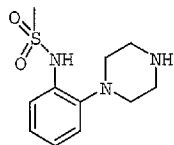
(メチルスルホニル){2-[4-ベンジルピペラジニル]フェニル}アミン  
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl(100 mL)中の2-[4-ベンジルピペラジニル]フェニルアミン(34 g、127 mmol)およびピリジン(12 mL、140 mmol)を加えた。反応混合液を5分間攪拌した。この反応液に、塩化メタンスルホニル(アルドリッチ(Aldrich))(11 mL、139 mmol)を加え、この反応混合液を、18時間、還流にて熱した。RTへ冷却した後、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(50 mL)を加えた。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50 mL)にて抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>CO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、スルホンアミドを黄色油として得た(42 g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 346(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 344(M-H)。C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値: 345.15。

20

【0209】

【化42】

調製Ⅳ



【0210】

(メチルスルホニル)(2-ピペラジニルフェニル)アミン  
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、(メチルスルホニル){2-[4-ベンジルピペラジニル]フェニル}アミン(42 g、120 mmol)、MeOH、10% Pd/C(アルドリッチ(Aldrich))(25 g)、およびHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>(38 g、610 mmol)を加えた。還流にて2時間熱した後、混合液をCelite(登録商標)を通して濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて洗浄した。有機層をあわせ、NaHCO<sub>3</sub>にて洗浄し、in vacuoにて濃縮して、明黄色固体を得た。これを、EtOAcおよびHClの溶液にて処理し、望む化合物の塩を、塩酸塩として得た(20 g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 256(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 254(M-H)。C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値: 255.10。

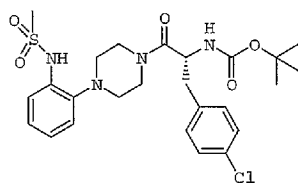
40

【0211】

50

## 【化 4 3】

調製V



## 【0 2 1 2】

10

(2R) - {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (2 - メチルスルホニルアミノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} カルボン酸 tert - ブチルエステル

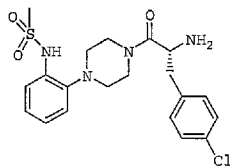
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、塩酸 (メチルスルホニル) (2 - ピペラジニルフェニル) アミン (3.0 g、10 mmol) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)、続いて D I E A (2.1 mL、11.72 mmol) を加えた。反応液を 5 分間攪拌した。この混合液に、N - B o c - p - C l - D - P h e - O H (ペプテック社 (P e p t e c h C o r p.)) (3.2 g、10.6 mmol)、H O A T (アルドリッチ (A l d r i c h)) (1.8 g、13 mmol) および E D C (4.1 g、21 mmol) を加え、反応混合液を室温にて 2.5 時間攪拌した。Na H C O<sub>3</sub> の飽和溶液を加え、有機層を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 50 mL) にて抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、i n v a c u o にて濃縮して、オレンジ色油を得た。MS (E S I、陽イオン) m/z : 537 (M+H)、(E S I、陰イオン) m/z : 535 (M-H)。C<sub>25</sub> H<sub>33</sub> C l N<sub>4</sub> O<sub>5</sub> S に関する計算値 : 536.19。

20

## 【0 2 1 3】

## 【化 4 4】

調製VI



30

## 【0 2 1 4】

(2R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) - アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン - 1 - オン

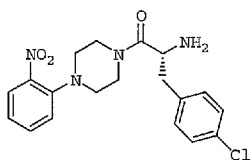
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、(2R) - {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (2 - メチルスルホニルアミノフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - カルボン酸 tert - ブチルエステル (12 g、22 mmol) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の溶液 (10 mL)、および T F A (10 mL) を加えた。これを室温にて 2 時間攪拌した。有機溶媒を i n v a c u o にて濃縮し、T F A 塩としてアミンを得た (6.1 g)。MS (E S I、陽イオン) m/z : 437 (M+H)、MS (E S I、陰イオン) m/z : 435 (M-H)。C<sub>20</sub> H<sub>25</sub> C l N<sub>4</sub> O<sub>3</sub> S に関する計算値 : 436.13。

40

## 【0 2 1 5】

## 【化 4 5】

調製Ⅶ



## 【0216】

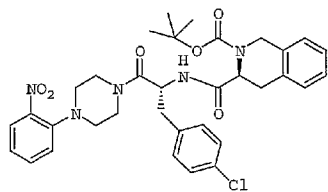
(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]プロパン-1-オン

磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン(エムカーケミ(Emkar-Chemie))(1.0g、4.8mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)を加え、反応混合液を5分間攪拌した。N-Boc-p-Cl-D-Phe-OH(ペプテック社(Peptech Corporation))(1.6g、5.3mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(660mg、4.8mmol)およびEDC(アルドリッチ(Aldrich))(2.9g、9.7mmol)を加え、反応混合液を室温にて2.5時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(10mL)を加え、有機層を分離した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)にて抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、オレンジ油を得た。Boc保護基を、50% TFAおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶液(2mL)にて、調製Ⅵに関して記述した手順を用いて除去した。有機溶媒をin vacuoにて除去し、望む化合物を、TFA塩として得た(1.4g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 389(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z: 387(M-H)。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する計算値: 388.13。

## 【0217】

## 【化46】

調製Ⅷ



## 【0218】

tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[4-(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]-2-オキシエチル}カルバモイル-(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート

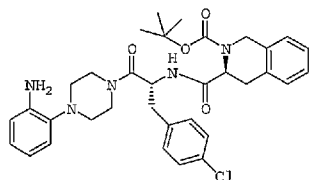
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに、(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]プロパン-1-オン トリフルオロアセテート(1.7g、3.4mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)を加え、反応混合液を5分間攪拌した。Boc-L-Tic-OH(バッケム(Bachem))(1.6g、5.3mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(1.2g、4.7mmol)、EDC(アルドリッチ(Aldrich))(2.6g、8.7mmol)、およびDIEA(アルドリッチ(Aldrich))(0.75mL、4.3mmol)を加え、混合液を室温にて2.5時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(10mL)を加えた。有機層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)にて抽出した。すべての有機画分を合わせ、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、オレンジ油を得た(2.1g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 648(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z: 646(M-H)。C

$C_{34}H_{38}ClN_5O_6$  に関する計算値：647.25。

【0219】

【化47】

調製IX



10

【0220】

tert-ブチル 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル-2-オキソエチル]カルバモイル-(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート

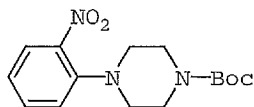
調製IIの手順にしたがって、tert-ブチル 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル-2-オキソエチル]カルバモイル-(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、EtOH(10mL)中のtert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル]カルバモイル-(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(2.5g、3.9mmol)およびSnCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O(アルドリッチ(Aldrich))(3.6g、16mmol)より調製した。明黄色固体を単離した(2.1g)。MS(ESI、陽イオン)m/z:618(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z:616(M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>に関する計算値:617.28。

20

【0221】

【化48】

調製X



30

【0222】

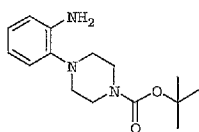
tert-ブチル 4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニルカルボキシレート  
磁気攪拌子を備えた1Lの丸底フラスコに、1-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン(エムカケム(Emkacchem))(7.2g、35mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボキシレート(11g、52mmol)(アルドリッチ(Aldrich))およびTHF(500mL)中のDMAc(触媒量)(アルドリッチ(Aldrich))を加え、反応液を18時間攪拌し、ついでin vacuoにて濃縮した。得られた未精製物質を500mLのEtOAc中に溶解し、各400mLの10%クエン酸(2×)、10%NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、望む物質を得た(6.4g)。MS(ESI、陽イオン)m/z:308(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z:306(M-H)。C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>に関する計算値:307.15。

40

【0223】

【化49】

## 調製X I



## 【0224】

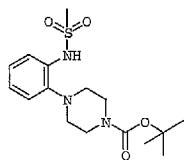
tert-ブチル 4- (2-アミノフェニル) ピペラジンカルボキシレート  
磁気攪拌子を備えた500mLの丸底フラスコ内に、95% EtOH (250mL) 中のtert-ブチル 4- (2-ニトロフェニル) ピペラジンカルボキシレート (5.0 g、16mmol) および10% Pd/C (2.0 g、1.9mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) を加えた。フラスコに、H<sub>2</sub> で満たしたバルーンを備え付け、反応液を18時間攪拌した。Celite (登録商標) のパッドを通して濾過した後に、未精製物質をin vacuoにて濃縮して、望む化合物を得た (4.4 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 278 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 276 (M-H)。C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関する計算値 : 277.18。

10

## 【0225】

## 【化50】

## 調製X II



20

## 【0226】

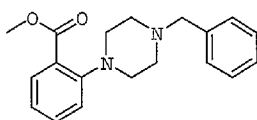
tert-ブチル 4- {2- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジンカルボキシレート  
tert-ブチル 4- {2- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジンカルボキシレートを、tert-ブチル 4- (2-アミノフェニル) ピペラジンカルボキシレート (4.4 g、16mmol)、塩化メタンスルホニル (1.4mL、18mmol) およびDIEA (ピリジンの代わり) (3.1mL、18mmol) を用いて、調製I I Iに関する手順にしたがって調製した。未精製物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、4 : 1 ヘキサン : EtOAc) によって精製し、in vacuoにて濃縮して、望む化合物を得た (4.1 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 356 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 354 (M-H)。C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値 : 355.16。

30

## 【0227】

## 【化51】

## 調製X III



40

## 【0228】

メチル 2- [4-ベンジルピペラジニル] ベンゾエート  
磁気攪拌子を備えた250mLの圧力ボトルに、メチル 2-フルオロベンゾエート (ランカスター シンセシス社 (Lancaster Synthesis Inc.)) (3.0 g、20mmol)、1-ベンジルピペラジン (アルドリッチ (Aldrich))

50

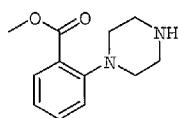


)(3.8g、22mmol)およびDMF(100mL)中の $K_2CO_3$ (3.0g、22mmol)を加えた。この混合液を150℃にて12時間熱した。RTまで冷却した後、反応液を、EtOAc(100mL)で希釈し、 $H_2O$ を加えた。有機層を分離し、 $H_2O$ 、食塩水にて洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo*にて濃縮して、褐色油を得た。未精製物質をカラムクロマトグラフィー(4:1ヘキサン-EtOAc)によって精製して、表題化合物を白色泡として得た(3.6g)。MS(E SI、陽イオン) $m/z$ :311(M+H)。 $C_{19}H_{22}N_2O_2$ に関する計算値:310.17。

【0229】

【化52】

調製XIV



10

【0230】

メチル 2-ピペラジニルベンゾエート

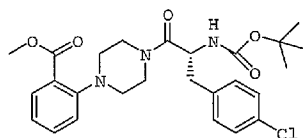
表題化合物を、メチル 2-[4-ベンジルピペラジニル]ベンゾエート(2.8g、8.9mmol)、10% Pd/C(アルドリッチ(Aldrich))(940mg)、および $HCO_2NH_4$ (2.8、44mmol)を用いることで、調製IVにて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を、無色油として単離した(1.75g)。MS(E SI、陽イオン) $m/z$ :221(M+H)。 $C_{12}H_{16}N_2O_2$ に関する計算値:220.12。

20

【0231】

【化53】

調製XV



30

【0232】

メチル 2-(4-{(2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)ベンゾエート

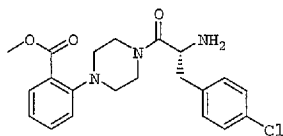
表題化合物を、メチル 2-ピペラジニルベンゾエート(2.5g、11mmol)、N-Boc-p-Cl-D-Phe-OH(ペプテック社(Peptidech Corporation))(3.8g、13mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(1.6g、11mmol)およびEDC(アルドリッチ(Aldrich))(4.4g、23mmol)を用いることによって、調製Vに記述した手順(DIEAなし)にしたがって調製した。表題化合物を、未精製白色泡として単離した(4.8g)。MS(E SI、陽イオン) $m/z$ :502(M+H)。 $C_{26}H_{32}ClN_3O_5$ に関する計算値:501.20。

40

【0233】

【化54】

## 調製XVI



## 【0234】

メチル 2-〔4-〔(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル〕ピペラジニル〕ベンゾエート

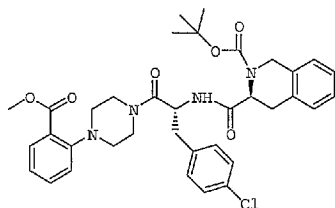
10

磁気攪拌子を備える25mLの丸底フラスコに、メチル 2-(4-〔(2R)-2-(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ〕-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジニル)ベンゾエート(3.2g、6.4mmol)を加えた。EtOAc中のHClの飽和溶液(15mL)を加え、混合液を、室温にて1時間攪拌した。表題化合物を、塩酸塩として、濾過によって、白色泡として単離した(2.6g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 402(M+H)。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に関する計算値: 401.15。

## 【0235】

## 【化55】

## 調製XVII



20

## 【0236】

メチル 2-〔4-〔(2R)-2-(〔(3S)-2-〔(tert-ブチル)オキシカルボニル〕(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)〕カルボニルアミノ〕-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル〕ピペラジニル〕ベンゾエート

30

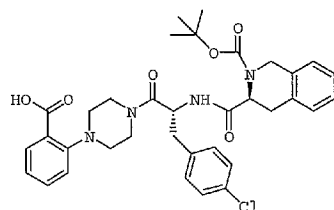
表題化合物を、塩化メチル 2-〔4-〔(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル〕ピペラジニル〕ベンゾエート(2.6g、5.9mmol)、Boc-L-Tic-OH(バッケム(Bachem))(1.8g、6.5mmol)、HOAT(アルドリッチ(Alldrich))(810mg、5.9mmol)、およびEDC(アルドリッチ(Alldrich))(2.3g、12mmol)およびDIEA(アルドリッチ(Alldrich))(1.0mL、5.9mmol)を用いることによって、調製Vにて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を単離し、カラムクロマトグラフィー(1.5% NH<sub>3</sub>を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、MeOH中、2M)によって精製した(2.8g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 661(M+H)。C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値: 660.27。

40

## 【0237】

## 【化56】

## 調製XⅧ



## 【0238】

10

2-〔4-〔(2R)-2-〔(3S)-2-〔(tert-ブチル)オキシカルボニル〕(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)〕カルボニルアミノ〕-3-〔4-クロロフェニル〕プロパノイル〕ピペラジニル〕安息香酸

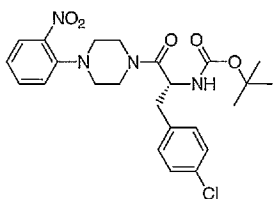
磁気攪拌子を備える、150 mLの丸底フラスコに、THF (30 mL)中のメチル 2-〔4-〔(2R)-2-〔(3S)-2-〔(tert-ブチル)オキシカルボニル〕(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)〕カルボニルアミノ〕-3-〔4-クロロフェニル〕プロパノイル〕ピペラジニル〕ベンゾエート (1.6 g、2.4 mmol)を加えた。H<sub>2</sub>O (触媒、10 mL)中のLiOH (アルドリッチ (Aldrich)) (303 mg、7.14 mmol)の溶液を加え、反応液を、60℃にて12時間熱した。RTまで冷却した後、この混合液を*in vacuo*にて濃縮し、EtOAc (100 mL)で希釈した。クエン酸の10%溶液 (25 mL)を加え、有機層を分離し、水層をEtOAc (2×25 mL)にて抽出した。有機層をあわせ、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo*にて濃縮し、表題化合物を、白色固体として得た (960 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 647 (M+H)。C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値: 646.26。

20

## 【0239】

## 【化57】

## 調製XⅨ



30

## 【0240】

N-〔(1R)-1-〔(4-クロロフェニル)メチル〕-2-〔4-〔(2-ニトロフェニル)ピペラジニル〕-2-オキシエチル〕(tert-ブトキシ)カルボキシアミド  
磁気攪拌子を備える、500 mLの丸底フラスコに、N-BOC-p-Cl-D-Phe-OH (5.28 g、17.6 mmol) (ノバ バイオケム (Nova Biochem))、1-〔3-〔ジメチルアミノ〕-プロピル〕-3-エチルカルボジイミド メチオジド (10.0 g、34 mmol) (アルドリッチ (Aldrich))、およびHOAT (2.7 g、20 mmol) (アルドリッチ (Aldrich))を加えた。DMF (100 mL)を加えて、溶液を5分間攪拌した。1-〔(2-ニトロフェニル)ピペラジン〕(3.5 g、17 mmol) (エムカーケム)を加え、溶液を2時間攪拌した。この反応液をEtOAc (150 mL)にて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水 (各75 mL)で洗浄した。有機層を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo*にて濃縮した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 489 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 487 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に関する計算値: 488.18。

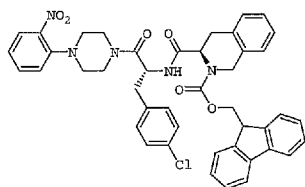
40

50

【0241】

【化58】

調製XX



10

【0242】

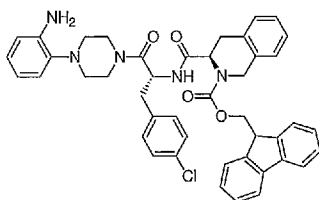
フルオレン-9-イルメチル(3R)-3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル}(tert-ブトキシ)カルボキシアミド(1.4g、2.8mmol)を、調製XVIにて記述したように、EtOAc中飽和HClにて処理した。得られた未精製物質を、EtOAcにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。この試料(1.05g、2.50mmol)を、1-(3-ジメチルアミノピロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(アルドリッチ(Aldrich))(1.6g、5.5mmol)およびHOAT(370mg、2.7mmol)を用いて、調製XIXに関する手順によって、N-Fmoc-D-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(1.1g、2.7mmol)(ペプテック(Peptidech))に結合させた。未精製化合物を、定量的収率にて得た(2.2g)。MS(ESI、陽イオン)m/z:770(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z:768(M-H)。C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値:769.27。

20

【0243】

【化59】

調製XXI



30

【0244】

フルオレン-9-イルメチル(3R)-3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートフルオレン-9-イルメチル(3R)-3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、フルオレン-9-イルメチル(3R)-3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(1.4g、1.8mmol)およびSnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(1.7g、7.3mmol)(アルドリッチ(Aldrich))を用いて、調製IIに関する手順にしたがって調製した。未精製産物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1:1 EtO

40

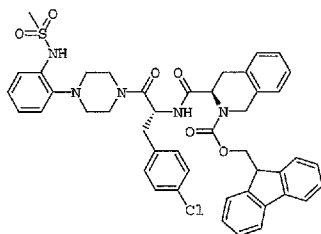
50

Ac : ヘキサン) によって精製し、*in vacuo*にて濃縮して、望む化合物を得た (770 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 740 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 738 (M-H)。C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値 : 739.29。

【0245】

【化60】

### 調製XXII



10

【0246】

フルオレン-9-イルメチル (3R)-3-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]カルバモイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート

20

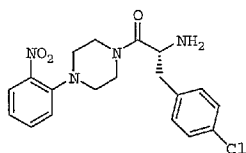
フルオレン-9-イルメチル (3R)-3-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]カルバモイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、塩化メタンスルホニル (30  $\mu$ l、0.39 mmol) および 2,6-ジ-tert-ブチル-ピリジン (80  $\mu$ l、0.36 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) を用いて、調製IIIに関する手順にしたがって、フルオレン-9-イルメチル (3R)-3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (250 mg、0.34 mmol) より調製した。未精製産物を *in vacuo*にて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中15% EtOAc) によって精製し、望む化合物 (240 mg) を得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 818 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 816 (M-H)。C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値 : 817.27。

30

【0247】

【化61】

### 調製XXIII



40

【0248】

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]プロパン-1-オン

調製XVIの合成に関して記述した手順を用いて、塩酸 (2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ニトロフェニル)ピペラジニル]プロパン-1-オンを、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニ

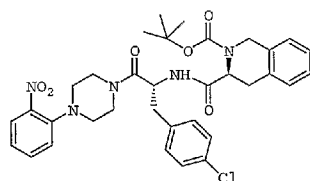
50

トロフェニル) ピペラジニル] - 2 - オキシエチル} (tert-ブトキシ) カルボキシ  
 アミド (660mg、1.4mmol) および EtOAc 中の HCl 飽和溶液 (10mL)  
 ) より調製した。黄色固体を濾過して、HCl 塩として単離した白色固体として標的化合  
 物を得た (530mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 389 (M+H)。C<sub>19</sub>  
 H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> に関する計算値 : 388.13。

【0249】

【化62】

調製XXIV



10

【0250】

tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 -  
 - [ 4 - (2-ニトロフェニル) ピペラジニル] - 2 - オキシエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート

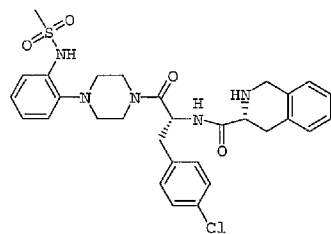
調製Vの合成に関して記述した手順を用いて、tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [ 4 - (2-ニトロフェニル) ピペラジニル] - 2 - オキシエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ  
 ソキノリン-2-カルボキシレートを、DMF (10mL) 中の塩酸 (2R) - 2-アミ  
 ノ-3 - (4-クロロフェニル) - 1 - [ 4 - (2-ニトロフェニル) ピペラジニル] プ  
 ロパン-1-オン (570mg、1.3mmol)、Boc-L-Tic-OH (バッケ  
 ム (Bachem)) (410、1.5mmol)、HOAT (アルドリッチ (Aldrich)) (180mg、1.4mmol)、EDC (アルドリッチ (Aldrich)) (520mg、2.70mmol)、およびDIEA (アルドリッチ (Aldrich)) (240μL、1.4mmol) より調製した。未精製物質を、カラムクロマトグラ  
 フィー (1 : 1 ヘキサン-EtOAc) によって精製して、表題化合物を白色泡として  
 得た (716mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 648 (M+H)。C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>  
 ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> に関する計算値 : 647.25。

【0251】

(実施例1)

【0252】

【化63】



40

【0253】

((3R) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) - N - [ (1R) - 1 -  
 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチルスルホニル) アミノ]  
 ] - フェニル) ピペラジニル] - 2 - オキシエチル] カルボキシアミド

磁気攪拌子を備えた50mL丸底フラスコ内に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中のフルオレン  
 -9-イルメチル (3R) - 3 - {N - [ (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチ  
 ル] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2

50

ーオキシエチル〕カルバモイル〕－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を、トリス（２－アミノエチル）アミノ（２２０μｌ、１．４ｍｍｏｌ）（アルドリッチ（Ａｌｄｒｉｃｈ））で処理し、１．５時間撹拌した。反応液を、ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>にて希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を分離し、リン酸ナトリウム緩衝液（１Ｍ、ｐＨ５．５）で洗浄し、Ｎａ<sub>2</sub>ＳＯ<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo*にて濃縮した。未精製産物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub>、ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>中１％ ＭｅＯＨ）によって精製し、望む物質を得た（１５０ｍｇ）。精製化合物をＨ<sub>2</sub>Ｏ中に溶解し、過剰のＡｃＯＨで処理し、凍結乾燥して酢酸塩を得た。ＭＳ（ＥＳＩ、陽イオン）*m/z*：５９６（Ｍ＋Ｈ）、（ＥＳＩ、陰イオン）*m/z*：５９４（Ｍ－Ｈ）。Ｃ<sub>30</sub>Ｈ<sub>34</sub>ＣｌＮ<sub>5</sub>Ｏ<sub>4</sub>Ｓに関する計算値：５９５．２０。解析、Ｃ<sub>30</sub>Ｈ<sub>34</sub>ＣｌＮ<sub>5</sub>Ｏ<sub>4</sub>Ｓ－Ｃ<sub>2</sub>Ｈ<sub>4</sub>Ｏ<sub>2</sub>－０．５Ｈ<sub>2</sub>Ｏに関する計算値：Ｃ、５７．７８；Ｈ、５．９１；Ｎ、１０．５３；Ｃｌ、５．３３。結果：Ｃ、５８．０１；Ｈ、５．６３；Ｎ、１０．８３；Ｃｌ、５．４９。

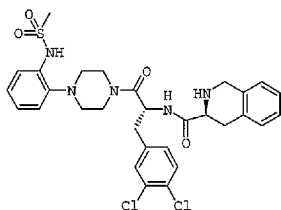
10

【０２５４】

（実施例２）

【０２５５】

【化６４】



20

【０２５６】

Ｎ－〔（１Ｒ）－１－〔（３，４－ジクロロフェニル）メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキシエチル〕（（３Ｓ）（３－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリル））－カルボキシアミド

工程１

Ｎ－〔（１Ｒ）－１－〔（３，４－ジクロロフェニル）メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキシエチル〕（*tert*－ブトキシ）カルボキシアミドを、（メチルスルホニル）（２－ピペラジニルフェニル）アミン　ハイドロクロライド（８００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－Ｄ－３，４－ジクロロフェニルアラニン（９３０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）（ペプテック（Ｐｅｐｔｅｃｈ））、ＤＩＥＡ（４８０μｌ、２．８０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１．６６ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（４００ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を用いて、調製ＸＩＸに関する手順にしたがって調製した。未精製産物を、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub>、１：１　ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）によって精製し、*in vacuo*にて濃縮して、望む化合物（１．０ｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ、陽イオン）*m/z*：５７１（Ｍ＋Ｈ）、（ＥＳＩ、陰イオン）*m/z*：５６９（Ｍ－Ｈ）。Ｃ<sub>25</sub>Ｈ<sub>32</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>Ｎ<sub>4</sub>Ｏ<sub>5</sub>Ｓに関する計算値：５７０．１５。

40

【０２５７】

工程２

（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）プロパン－１－オンを、ＥｔＯＡｃ中のＮ－〔（１Ｒ）－１－〔（３，４－ジクロロフェニル）メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキシエチル〕（*tert*－ブトキシ）カルボキシアミド（工程１）（１．０ｇ、１．８ｍｍｏｌ）および飽和ＨＣＬを用いて、調製ＸＶＩに関する手順にしたがって調製した。得られた未精製物質を、ＥｔＯＡｃにて希釈し、飽和ＮａＨＣＯ<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ<sub>2</sub>ＳＯ

50

10

## 20

## 30

## 40

CN1CC[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](c2ccc(Cl)c(Cl)c2)C(=O)N3CC[C@H](C3)N4C(=O)S(=O)(=O)C4c5ccccc5

## 50



メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン  
- 3 - イルカルボキシアミド

#### 工程 1

t e r t - ブチル 3 - {N - [(1 R) - 1 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メチル]  
] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2  
- オキシエチル] カルバモイル) アゼチジンカルボキシレートを、B o c - アゼチジン -  
3 - カルボン酸 (140 mg、0.71 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル)  
- 3 - エチルカルボジイミドメチオジド (400 mg、1.3 mmol)、H O A T (96 mg、  
0.71 mmol)、および D M F (5 mL) を用いて、調製 X I X に関する  
手順にしたがって、(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン - 1 - オ  
ン (実施例 2、工程 2) (320 mg、0.67 mmol) より調製した (448 mg 未  
精製)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 654 (M+H)、(ESI、陰イオン) m  
/z : 652 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値 : 653.18  
。

10

#### 【0263】

#### 工程 2

N - [(1 R) - 1 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(  
メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン  
- 3 - イルカルボキシアミドを、調製 X V I に関する手順にしたがって、t e r t - ブチ  
ル 3 - {N - [(1 R) - 1 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (4 -  
{2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル]  
カルバモイル) アゼチジンカルボキシレートを (440 mg、0.67 mmol) より調製  
した。得られた未精製物質を、E t O A c にて希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液で洗浄した  
。有機層を分離し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、i n v a c u o にて濃縮した  
。プレパラティブ H P L C (T F A 緩衝液) による精製にて、T F A 塩として表題化合物  
を得た (10 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 554 (M+H)、(ESI、  
陰イオン) m/z : 552 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値 :  
553.13。

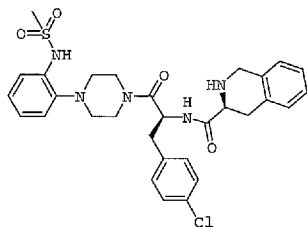
20

#### 【0264】

(実施例 4)

#### 【0265】

#### 【化 66】



30

#### 【0266】

((3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル)) - N - [(1 S) - 1  
- [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ]  
] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] カルボキシアミド

#### 工程 1

N - [(1 S) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチル  
スルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] (t e r t - ブト  
キシ) カルボキシアミドを、(メチルスルホニル) (2 - ピペラジニルフェニル) アミノ  
ヒドロキシクロライド (913 mg、3.13 mmol)、N - B o c - 4 - クロロ - L  
- フェニルアラニン (960 mg、3.2 mmol) (バケム (B a c h e m))、D I

40

50

E A (550  $\mu$  l、3.16 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド メチオジド (1.9 g、6.5 mmol)、HOAT (440 mg、3.2 mmol) および DMF (30 mL) を用いて、調製 X I X に関する手順にしたがって調製した。未精製物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1:1 ヘキサン: EtOAc) によって精製し、望む化合物を得た (1.1 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 537 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 535 (M-H)。C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値: 536.19。

## 【0267】

## 工程 2

(2S)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン (1.1 g、2.1 mmol) を、調製 X V I に関する手順にしたがって、工程 1 の物質より調製した。得られた未精製物質を EtOAc によって希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、in vacuo にて濃縮し、望む化合物を得た (823 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 437 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 435 (M-H)。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S に関する計算値: 436.13。解析、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C、54.98; H、5.77; N、12.82; Cl、8.11。結果: C、55.05; H、5.82; N、12.68。

## 【0268】

## 工程 3

tert-ブチル (3S)-3-{N-[(1S)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]カルバモイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート、Boc-L-Tic-OH (250 mg、0.91 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド メチオジド (540 mg、1.8 mmol)、HOAT (140 mg、1.0 mmol) および DMF (25 mL) を用いて、調製 X I X に関する手順にしたがって、(2S)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン (工程 2) (380 mg、0.87 mmol) から調製した。未精製物質を、定量的収率で得、さらに精製はせずに使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 696 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 694 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値: 695.25。

## 【0269】

## 工程 4

((3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))-N-[(1S)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]カルボキシアミド (600 mg、0.86 mmol) を、調製 X V I に関する手順にしたがって、工程 3 の化合物より調製した。得られた未精製産物を EtOAc にて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、in vacuo にて濃縮した。得られた未精製物を、プレパラティブ HPLC (AcOH 緩衝液) によって精製し、表題化合物 (240 mg) を、酢酸塩として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 596 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 594 (M-H)。C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値: 595.20。解析、C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O に関する計算値: C、57.01; H、5.98; N、10.39; Cl、5.26。結果: C、57.69; H、5.82; N、10.54; Cl、5.20。

## 【0270】

## 実施例 5 から 7

## 一般手順:

(a) 25 mL のペプチド管に、PS-カルボジイミド樹脂 (アルゴノート テクノロジ

10

20

30

40

50

ーズ (Argonaut Technologies) (1 mmol/g) (800 mg、0.8 mmol)、Fmoc-保護アミノ酸 (0.4 mmol) および前もって遊離塩基とした (メチルスルホニル) (2-ピペラジニルフェニル) アミン塩酸 (0.2 mmol) を加えた。管を 48 時間振とうし、PS-イソシアネート樹脂 (アルゴノート テクノロジーズ (Argonaut Technologies)) を各管に加えた (1.76 mmol/g) (500 mg、0.9 mmol)。48 時間振とうした後、混合物を、DMAP (50 mg、0.5 mmol) およびピペリジン-4-カルボン酸ポリアミン樹脂 HL (ノバ バイオケム (Nova Biochem)) (0.7 mmol/g) (1 g、0.7 mmol) を含むシンチレーションバイアル内に濾過し、さらに 48 時間振とうした。これらの反応混合液を、PS-カルボジイミド樹脂 (アルゴノート テクノロジーズ (1 mmol/g) (800 mg、0.8 mmol) および Boc-L-Tic-OH (100 mg、0.36 mmol) を含む、10 mL シンチレーションバイアル内に濾過した。

10

## 【0271】

(b) これらのバイアルを、48 時間振とうした。各バイアルに、PS-イソシアネート樹脂 (アルゴノート テクノロジーズ (Argonaut Technologies)) (1.76 mmol/g) (1 g、1.76 mmol) を加え、48 時間振とうを続けた。溶液を濾過し、in vacuo にて濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 30% TFA にて、1.5 時間処理した。溶媒を in vacuo によって除去し、得られた未精製産物を、プレパラティブ HPLC によって精製して、産物の TFA 塩を得た。

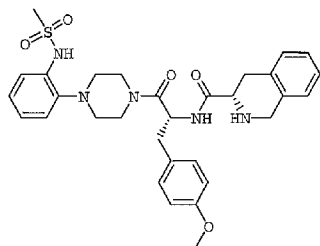
20

## 【0272】

(実施例 5)

## 【0273】

【化 67】



30

## 【0274】

N-[(1R)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))-カルボキシアミド

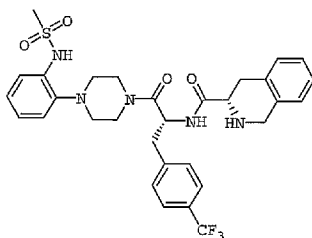
MS (ESI、陽イオン) m/z : 592 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 590 (M-H)。C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値 : 591.25。

## 【0275】

(実施例 6)

## 【0276】

【化 68】



50

## 【0277】

N-[(1R)-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソ-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル]((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド  
MS (ESI、陽イオン) m/z : 630 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 628 (M-H)。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値：629.23。

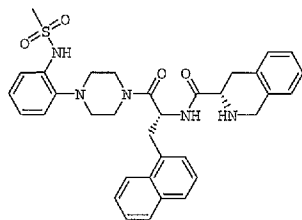
## 【0278】

(実施例7)

## 【0279】

## 【化69】

10



## 【0280】

N-[(1R)-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-1-(ナフチルメチル)-2-オキソエチル]((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド  
MS (ESI、陽イオン) m/z : 612 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 610 (M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値：611.26。

20

## 【0281】

実施例8から16

一般手順：10 mLのシンチレーションバイアルに、PS-カルボジイミド樹脂（アルゴノート テクノロジーズ (Argonaut Technologies)）(1 mmol/g) (400 mg、0.4 mmol) および適切なBoc保護アミノ酸 (0.2 mmol) を加えた。DMF (5 mL)、続いてDMF中の（先に遊離塩基とした）(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン TFA塩 (0.1 mmol) を加えた。バイアルを一晩振とうした。反応液を濾過し、樹脂をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : DMFの2 : 1 混合液 (2 × 2 mL) で洗浄した。この溶液をin vacuoにて濃縮し、Boc基を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中に未精製産物を溶解させ、TFA (1 mL) を加えることによって除去した。バイアルを2時間振とうし、溶媒をin vacuoにて除去した。各化合物を、プレパラティブHPLC (TFA緩衝液) によって精製して、望む産物のTFA塩を得た。

30

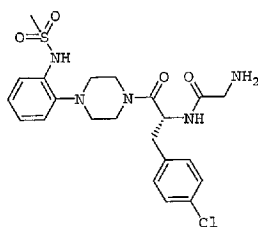
## 【0282】

(実施例8)

## 【0283】

## 【化70】

40



## 【0284】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

50

スルホニル) アミノ] フェニル) ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 2 - アミノアセ  
タミド

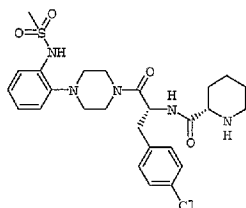
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 494 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 492 (M-H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 493.16。

【0285】

(実施例9)

【0286】

【化71】



10

【0287】

N - [ (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチル  
スルホニル) アミノ] フェニル) ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] ( (2S) (2 -  
ピペリジル) ) カルボキシアミド

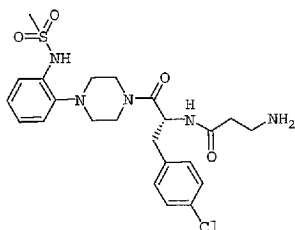
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 548 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 546 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 547.20。

【0288】

(実施例10)

【0289】

【化72】



30

【0290】

N - [ (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 2 - [ (メチル  
スルホニル) アミノ] フェニル) ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - アミノプロ  
パンアミド

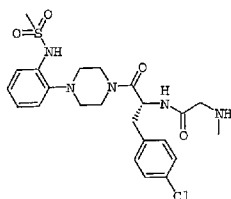
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 508 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 506 (M-H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 507.17。

【0291】

(実施例11)

【0292】

【化73】



【0293】

50

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-2-(メチルアミノ)アセタミド

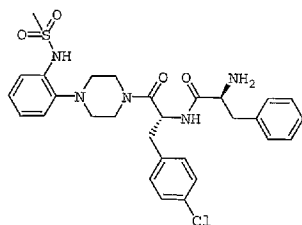
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 508 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 506 (M-H)。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 507.17。

【0294】

(実施例12)

【0295】

【化74】



10

【0296】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド

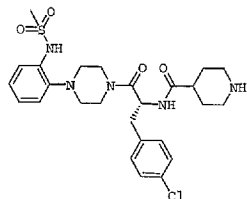
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 584 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 582 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 583.20。

【0297】

(実施例13)

【0298】

【化75】



30

【0299】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジルカルボキシアミド

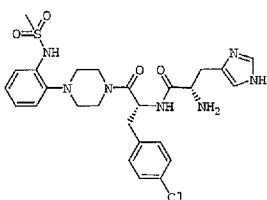
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 548 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 546 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 547.20。

【0300】

(実施例14)

【0301】

【化76】



【0302】

50

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル](2S)-2-アミノ-3-イミダゾール-4-イルプロパンアミド

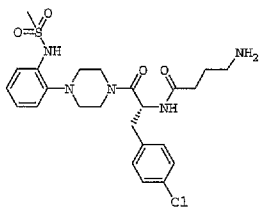
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 574 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 572 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 573.19。

【0303】

(実施例15)

【0304】

【化77】



10

【0305】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]-4-アミノブタンアミド

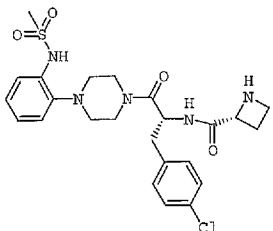
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 522 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 520 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 521.19。

【0306】

(実施例16)

【0307】

【化78】



30

【0308】

((2R)アゼチジン-2-イル)-N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]カルボキシアミド

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 520 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 518 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 519.17。

【0309】

実施例17から18

一般手順: 10 mLのシンチレーションバイアルに、好ましい酸を加えたテトラフルオロフェノール樹脂 (TFP) (I R O R I Inc.) (0.96 mmol/g) (125 mg、0.12 mmol) および DMF (2 mL) 中の (2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン] TFA 塩 (0.1 mmol、先に遊離塩基化) を加えた。RTでの16時間の振とう後、反応液を濾過し、樹脂を、2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF (2×2 mL) で洗浄した。溶液を *in vacuo* にて濃縮し、各化合物を、プレパレティブ HPLC (TFA 緩衝液) によって精製した。

【0310】

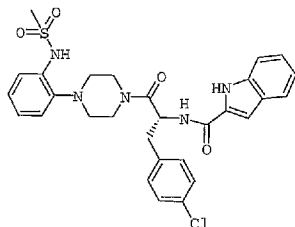
40

50

(実施例 17)

【0311】

【化79】



10

【0312】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]indole-2-yl carbamate

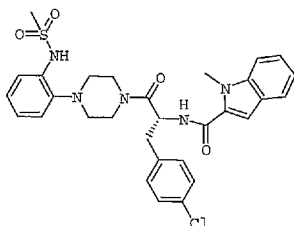
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 580 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 578 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 579.17。

【0313】

(実施例 18)

【0314】

【化80】



20

【0315】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]indole-2-yl carbamate

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 594 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 592 (M-H)。C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 593.19。

30

【0316】

実施例 19 から 32

一般手順: 10 mL のシンチレーションバイアルに、DMF (2 mL) 中の PS-カルボジイミド樹脂 (アルゴノート テクノロジーズ (Argonaut Technologies)) (1 mmol/g) (400 mg、0.4 mmol) および適切な酸 (0.2 mmol) を加えた。RT で、0.5 時間で振とうした後、1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF 中に溶解した、(2R)-2-アミノ-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)propan-1-ol TFA 塩 (0.1 mmol、先に遊離塩基とした) の溶液を各バイアルに加え、このバイアルを 48 時間振とうした。PS-イソシアネート樹脂 (アルゴノート テクノロジーズ (Argonaut Technologies)) (1.76 mmol/g) (500 mg、0.9 mmol) を各反応バイアルに加え、48 時間振とうを続けた。反応液をろ過し、*in vacuo* にて濃縮した。未精製産物を、プレパラティブ HPLC (TFA 緩衝液) によって精製した。

40

【0317】

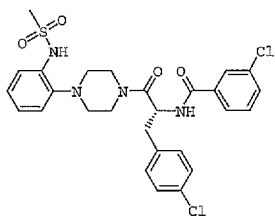
(実施例 19)

50



【0318】

【化81】



【0319】

10

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-3-chlorophenyl]carbamoylpiperidine

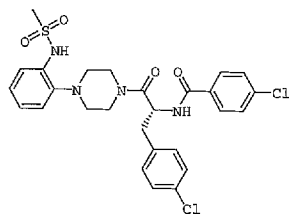
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 575 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 573 (M-H)。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 574.12。

【0320】

(実施例20)

【0321】

【化82】



20

【0322】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-4-chlorophenyl]carbamoylpiperidine

30

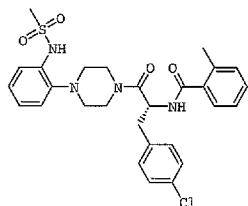
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 575 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 573 (M-H)。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 574.12。

【0323】

(実施例21)

【0324】

【化83】



40

【0325】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-2-methylphenyl]carbamoylpiperidine

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 555 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 553 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 554.18。

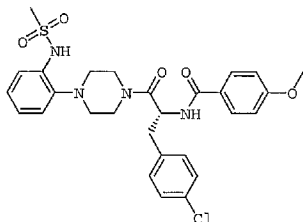
【0326】

50

(実施例 22)

【0327】

【化84】



10

【0328】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]-(4-methoxyphenyl)carboxamide

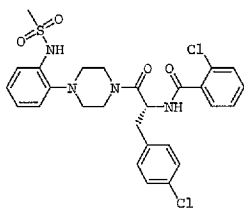
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 571 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 569 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sに関する計算値: 570.17。

【0329】

(実施例 23)

【0330】

【化85】



20

【0331】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]-(2-chlorophenyl)carboxamide

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 575 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 573 (M-H)。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 574.12。

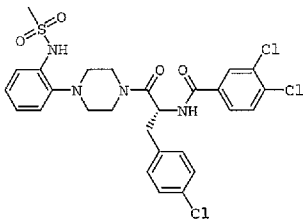
30

【0332】

(実施例 24)

【0333】

【化86】



40

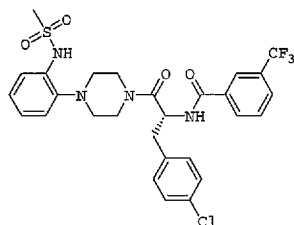
【0334】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]-(3,4-dichlorophenyl)carboxamide

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 609 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 607 (M-H)。C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 608.08。

50

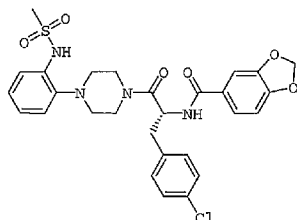
【0335】  
 (実施例25)  
 【0336】  
 【化87】



10

【0337】  
 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]carbonyl]benzamide  
 MS (ESI, 陽イオン)  $m/z$ : 609 (M+H)、(ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 607 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 608.15。

【0338】  
 (実施例26)  
 【0339】  
 【化88】

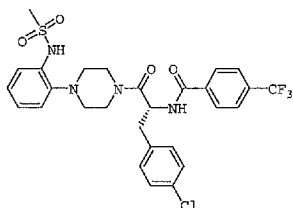


20

【0340】  
 2H-ベンゾ[d][1,3-ジオキソラン-5-イル-N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]carbonyl]benzamide  
 MS (ESI, 陽イオン)  $m/z$ : 585 (M+H)、(ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 583 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値: 584.15。

30

【0341】  
 (実施例27)  
 【0342】  
 【化89】



40

【0343】  
 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-ethoxy]carbonyl]benzamide  
 MS (ESI, 陽イオン)  $m/z$ : 609 (M+H)、(ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 607 (M-H)。

50

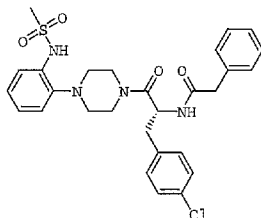
07 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値：608.15。

【0344】

(実施例28)

【0345】

【化90】



10

【0346】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidin)-2-oxoethyl]-2-phenylacetamide

MS (ESI, 陽イオン) m/z : 555 (M+H)、(ESI, 陰イオン) m/z : 553 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値：554.15。解析、C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S・1.5H<sub>2</sub>Oに関する計算値：C、57.77；H、5.89；N、9.62。結果：C、58.11；H、6.18；N、9.59。

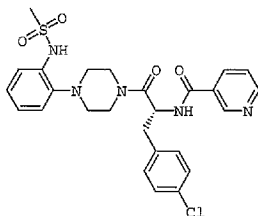
20

【0347】

(実施例29)

【0348】

【化91】



30

【0349】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]pyridin)-2-oxoethyl]-3-pyridylcarboxamide

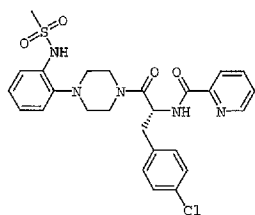
MS (ESI, 陽イオン) m/z : 542 (M+H)、(ESI, 陰イオン) m/z : 540 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値：541.16。

【0350】

(実施例30)

【0351】

【化92】



40

【0352】

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]pyridin)-2-oxoethyl]-3-pyridylcarboxamide

50

スルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 2 - ピリジルカルボキシアミド

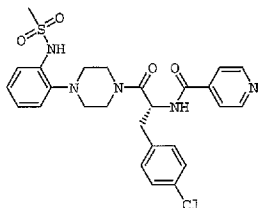
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 542 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 540 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 541.16。

【0353】

(実施例31)

【0354】

【化93】



10

【0355】

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ピリジルカルボキシアミド

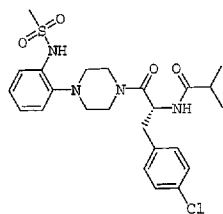
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 542 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 540 (M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 541.16。

【0356】

(実施例32)

【0357】

【化94】



30

【0358】

N - [(1R) - 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 2 - (4 - {2 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] - 2 - メチルプロパンアミド

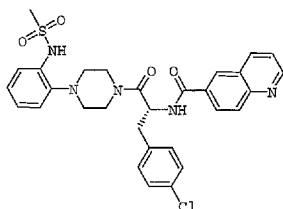
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 507 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$  : 505 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 506.18。

【0359】

(実施例33)

【0360】

【化95】



【0361】

50

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-6-キノリルカルボキシアミド

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン、TFA塩(850mg、1.6mmol)を、EtOAcにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。本物質を使用し、キノリン-6-カルボン酸(240mg、1.40mmol)(アクロス(Across))、HOAT(190mg、1.40mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(810mg、2.7mmol)およびDMF(50mL)を用いて、調製XIXに関する手順にしたがって、表題化合物を調製した。未精製物質を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中3% MeOH)によって精製し、in vacuoにて濃縮して、500mgを得た。精製産物をCH<sub>3</sub>CNおよびAcOHとともに、H<sub>2</sub>O中に溶解し、ついで凍結乾燥して、酢酸塩を得た。MS(ESI、陽イオン)m/z: 592(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 590(M-H)。C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 591.17。解析、C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-0.5C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-0.5H<sub>2</sub>Oに関する計算値: C、58.99; H、5.27; N、11.10; Cl、5.62。結果: C、59.32; H、5.23; N、11.25; Cl、5.89。

10

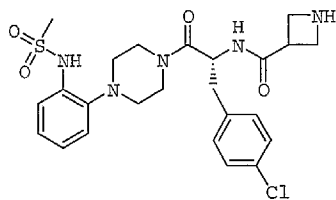
【0362】

20

(実施例34)

【0363】

【化96】



30

【0364】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-3-イルカルボキシアミド

工程1

調製Vの手順にしたがって、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-カルバモイル}アゼチジンカルボキシレートを、DMF(1mL)、DIEA(アルドリッチ(Aldrich))(0.18mL、1.05mmol)中の(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オンTFA塩(200mg、0.36mmol)、DIEA(アルドリッチ(Aldrich))(0.18mL、1.05mmol)Boc-アゼチジン-3-カルボン酸(ペプテック社(PepTech Corp.))(73mg、0.36mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(41mg、0.30mmol)、およびEDC(シグマ(Sigma))(86mg、0.45mmol)より調製した。未精製物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1 EtOAc-ヘキサン)によって精製し、オフホワイト色固体として、保護化合物を得た(88mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 620(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 618(M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値: 619.22。

40

50

## 【0365】

## 工程 2

調製 V I の手順にしたがって、N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-3-イルカルボキシアミドを、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-カルバモイル}-アゼチジンカルボキシレート (工程 1) (88 mg、0.14 mmol) および 1 mL の 1:1 TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> より調製した。未精製産物を、プレパラティブ HPLC (TFA 緩衝液) によって精製して、表題化合物 (TFA 塩) を、白色固体として得た (44 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 520 (M+H)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値: 519.17。

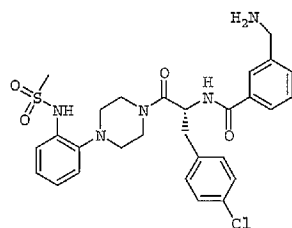
10

## 【0366】

(実施例 35)

## 【0367】

## 【化 97】



20

## 【0368】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル][3-(アミノメチル)フェニル]カルボキシアミド

表題化合物を、3-Boc-アミノメチル-安息香酸 (ケム-インパックス インターナショナル社 (Chem-Impex International Inc.)) (91 mg、0.36 mmol) を用いることで、実施例 34 にて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物、TFA 塩を、白色固体として単離した (133 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 570 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 568 (M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値: 569.19。

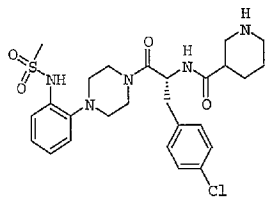
30

## 【0369】

(実施例 36)

## 【0370】

## 【化 98】



40

## 【0371】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-ピペリジルカルボキシアミド

表題化合物を、ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (アルドリッチ (Aldrich)) (82 mg、0.36 mmol) を用いることによって、実施例 34 にて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を TFA 塩として、2つ

50

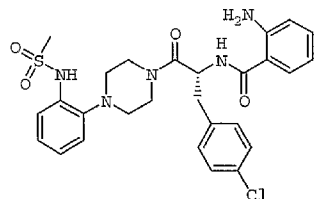
のジアステレオマーを含む白色固体として単離した（83 mg）。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：548（M+H）、（ESI、陰イオン） $m/z$ ：546（M-H）。 $C_{26}H_{34}ClN_5O_4S$ に関する計算値：547.20。

【0372】

（実施例37）

【0373】

【化99】



10

【0374】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-(2-アミノフェニル)カルボキシアミド

表題化合物を、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸（アドバンスド ケミテック（Advanced ChemTech））（85 mg、0.36 mmol）を用いることで、実施例34にて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を、TFA 塩として、白色固体として単離した（36 mg）。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：556（M+H）、（ESI、陰イオン） $m/z$ ：554（M-H）。 $C_{27}H_{30}ClN_5O_4S$ に関する計算値：555.17。

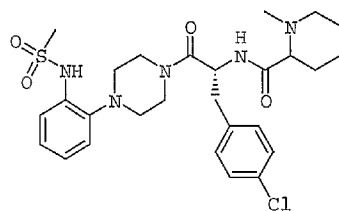
20

【0375】

（実施例38）

【0376】

【化100】



30

【0377】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-(1-メチル(2-ピペリジル))カルボキシアミド

工程1

tert-ブチル 2-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]カルバモイル}ピペリジニルカルボキシレート、ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル（アルドリッチ（Aldrich））（82 mg、0.36 mmol）および (2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オンを用いることによって、調製Vにて記述した手順にしたがって調製した。望む化合物を、白色固体として単離した（106 mg）。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：648（M+H）、（ESI、陰イオン） $m/z$ ：646（M-H）。 $C_{31}H_{42}ClN_5O_6S$ に関する計算値：647.25。

40

【0378】

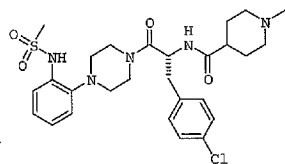
50



10

20

30



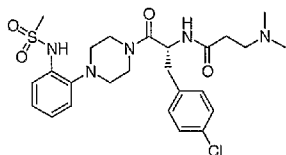
40

50

(実施例 40)

【0384】

【化102】



【0385】

10

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド

表題化合物を、3-tert-ブトキシカルボニル-L-アミノプロピオン酸（ノババイオケム（Novabiochem））を用いることによって、実施例40の手順にしたがって、調製した。表題化合物を、白色固体として単離した。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：536（ $M+H$ ）、（ESI、陰イオン） $m/z$ ：534（ $M-H$ ）。 $C_{25}H_{34}ClN_5O_4S$ に関する計算値：535.20。

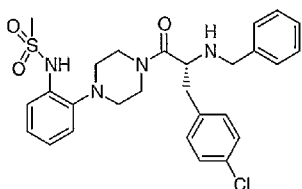
【0386】

(実施例 41)

20

【0387】

【化103】



【0388】

30

塩酸(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-[ベンジルアミノ]プロパン-1-オン

実施例38、工程3の手順にしたがって、(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-[ベンジルアミノ]プロパン-1-オンを、 $CH_2Cl_2$  (10 mL)中の(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オンTFA塩(0.6 g、1.1 mmol)、ベンズアルデヒド(アルドリッチ(Aldrich))(0.14 mL、1.4 mmol)および $NaBH(OAc)_3$ (アルドリッチ(Aldrich))(340 mg、1.9 mmol)より調製した。望む化合物を、プレパラティブTLC(60%ヘキサン、38% $CH_2Cl_2$ 、およびMeOH中2%  $2N NH_3$ )によって精製し、HClにて飽和したEtOAcの溶液で処理した。形成した沈殿物(HCl塩)を濾過し、*in vacuo*にて乾燥させて、望む化合物を白色固体として得た(130 mg)。MS(ESI、陽イオン) $m/z$ ：527( $M+H$ )、(ESI、陰イオン) $m/z$ ：525( $M-H$ )。 $C_{27}H_{31}ClN_4O_3S$ に関する計算値：526.18。解析、 $C_{27}H_{31}ClN_4O_3S \cdot 1.1 HCl \cdot 0.9 H_2O$ に関する計算値：C、55.59；H、5.86；N、9.60；Cl、12.76。結果：C、55.91；H、5.61；N、9.33；Cl、12.92。

40

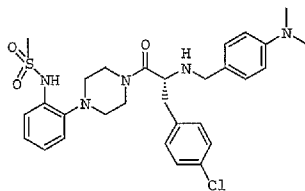
【0389】

(実施例 42)

50

【0390】

【化104】



【0391】

(2R)-2-((4-chlorophenyl)amino)-3-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-1-one 10  
 (2R)-2-((4-chlorophenyl)amino)-3-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-1-one

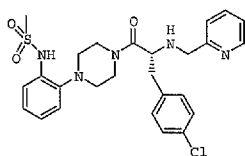
実施例38、工程3の手順にしたがって、(2R)-2-((4-chlorophenyl)amino)-3-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-1-oneを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)中の(2R)-2-amino-3-((4-chlorophenyl)amino)-1-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-1-one TFA塩 (0.6 g, 1.1 mmol)、4-dimethylaminobenzaldehyde (アルドリッチ (Aldrich)) (170 mg, 1.1 mmol) および  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (アルドリッチ (Aldrich)) (340 mg, 1.6 mmol) より調製した。望む化合物を、プレパラティブ TLC (60%ヘキサン、38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、および MeOH 中 2%  $2\text{N NH}_3$ ) によって精製し、HCl にて飽和した EtOAc の溶液で処理した。形成した沈殿物 (HCl 塩) を濾過し、*in vacuo* にて乾燥させて、望む化合物を白色固体として得た (75 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$  : 570 (M+H)、MS (ESI、陰イオン)  $m/z$  : 568 (M-H)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  に関する計算値 : 569.22。 20

【0392】

(実施例43)

【0393】

【化105】



【0394】

(2R)-3-((4-chlorophenyl)amino)-1-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-2-one 40  
 (2R)-3-((4-chlorophenyl)amino)-1-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-2-one

実施例38、工程3の手順にしたがって、(2R)-3-((4-chlorophenyl)amino)-1-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-2-oneを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)中の(2R)-2-amino-3-((4-chlorophenyl)amino)-1-((4-(dimethylamino)phenyl)methyl)pyrrolidine-1-one TFA塩 (0.6 g, 1.1 mmol)、2-pyridylmethylamine (アルドリッチ (Aldrich)) (0.1 mL, 1.1 mmol) および  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (アルドリッチ (Aldrich)) (340 mg, 1.6 mmol) より調製した。望む化合物を、プレパラティブ TLC (60%ヘキサン、38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、および MeOH 中 2%  $2\text{N NH}_3$ ) によって精製し、HCl にて飽和した EtOAc の溶液で処理した。形成した 50

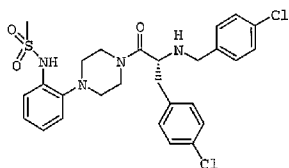
沈殿物（HCl塩）を濾過し、*in vacuo*にて乾燥させて、望む化合物を白色固体として得た（102mg）。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：528（M+H）、MS（ESI、陰イオン） $m/z$ ：526（M-H）。 $C_{26}H_{30}ClN_5O_3S$ に関する計算値：527.18。解析、 $C_{26}H_{30}ClN_5O_3S \cdot 1.8H_2O \cdot 2.6HCl$ に関する計算値：C、47.66；H、5.57；N、10.69；Cl、19.48。結果：C、47.59；H、5.62；N、10.4；Cl、19.47。

【0395】

（実施例44）

【0396】

【化106】



10

【0397】

（2R）-3-（4-クロロフェニル）-2-｛[（4-クロロフェニル）メチル]アミノ｝-1-（4-｛2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル｝ピペラジニル）プロパン-1-オン

実施例38、工程3の手順にしたがって、（2R）-3-（4-クロロフェニル）-2-｛[（4-クロロフェニル）メチル]アミノ｝-1-（4-｛2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル｝ピペラジニル）プロパン-1-オンを、 $ClCH_2Cl_2$ （10mL）中の（2R）-2-アミノ-3-（4-クロロフェニル）-1-（4-｛2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル｝ピペラジニル）プロパン-1-オンTFA塩（0.6g、1.1mmol）、4-クロロベンズアルデヒド（アルドリッチ（Aldrich））（270mg、1.40mmol）およびNaBH（OAc）<sub>3</sub>（アルドリッチ（Aldrich））（340mg、1.9mmol）より調製した。望む化合物を、プレパラティブTLC（60%ヘキサン、38% $CH_2Cl_2$ 、およびMeOH中2% 2N  $NH_3$ ）によって精製し、HClにて飽和したEtOAcの溶液で処理した。形成した沈殿物（HCl塩）を濾過し、*in vacuo*にて乾燥させて、望む化合物を白色固体として得た（80mg、12%）。MS（ESI、陽イオン） $m/z$ ：561（M+H）、（ESI、陰イオン） $m/z$ ：559（M-H）。 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3S$ に関する計算値：560.14。

20

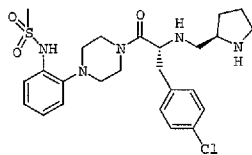
30

【0398】

（実施例45）

【0399】

【化107】



40

【0400】

（2R）-2-｛[（（2R）-ピロリジン-2-イル）メチル]アミノ｝-3-（4-クロロフェニル）-1-（4-｛2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル｝ピペラジニル）プロパン-1-オン

実施例38、工程3の手順にしたがって、（2R）-2-｛[（（2R）-ピロリジン-2-イル）メチル]アミノ｝-3-（4-クロロフェニル）-1-（4-｛2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル｝ピペラジニル）プロパン-1-オンを、 $ClCH_2C$

50

10

Clc1ccc(cc1)[C@H](C(=O)N2CCN(CC2)NC(=O)c3ccccc3S(=O)(=O)c4ccccc4)Nc5c6ccccc6c[nH]5

20

30

Clc1ccc(NCCCNC(=O)[C@H](c2ccc(Cl)cc2)C(=O)N3CCN(C3c4ccccc4S(=O)(=O)N)CC5=CC=CC=C5)cc1

40

50

ロクロフェニル) アミノ] プロパンアミド

調製Vの手順にしたがって、N-[ (1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル] -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) -2-オキソエチル] -3-[ (4-クロロフェニル) アミノ] プロパンアミドを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 中の (2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル) -1-(4-{2-[ (メチルスルホニル) -アミノ] フェニル} ピペリジニル) プロパン-1-オンTFA塩 (200 mg、0.36 mmol)、DIEA (0.12 mL、0.66 mmol)、3-(4-クロロアニリノ) -プロピオン酸 (メイブリッジ (Maybridge)) (66 mg、0.33 mmol)、HOAT (アルドリッチ (Aldrich)) (53 mg、0.39 mmol) およびEDC (アルドリッチ (Aldrich)) (130 mg、0.66 mmol) より調製した。望む化合物を、プレパラティブTLC (60%ヘキサン、38%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、およびMeOH中2% 2N NH<sub>3</sub>)、続いてプレパラティブHPLC (TFA緩衝液) によって精製し、望む化合物 (TFA塩) を白色固体としてを得た (9.8 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 618 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 616 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 617.16。

10

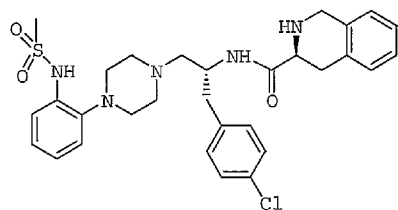
【0407】

(実施例48)

【0408】

【化110】

20



【0409】

N-[ (1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル] -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] ((3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミド

30

工程1

攪拌子を備えた丸底フラスコに、(2R)-{1-(4-クロロベンジル) -2-[4-(2-メチルスルホニル-アミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソエチル} -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g、5.59 mmol) およびTHF (6 mL) を加えた。(H. C. Brown and N. M. Yoon, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2927の方法にしたがって調製した) AlH<sub>3</sub> (28 mL、27 mmol) を、この反応混合液に滴下して加え、反応混合液を室温にて2時間攪拌した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。残余物を、HClで飽和したEtOAcの溶液で処理した。沈殿物を濾過し、in vacuoにて乾燥させ、(2-{4-[ (2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピル] ピペラジニル} フェニル) (メチルスルホニル) -アミン塩酸 (HCl塩) を白色固体として得た (2.8 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 423 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 421 (M-H)。C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値: 422.15。

40

【0410】

工程2

調製Vの手順にしたがって、N-[ (1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル] -2-(4-{2-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] ((3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミドを、C

50

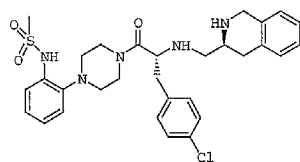
$\text{H}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中の (2- {4- [(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピル]-ピペラジニル}フェニル) (メチルスルホニル) アミン塩酸 (工程 1) (600 mg、1.3 mmol)、DIEA (0.30 mL、1.5 mmol)、Boc-L-Tic-OH (バツケム) (390 mg、1.4 mmol)、HOAT (アルドリッチ (Aldrich)) (230 mg、1.70 mmol) および EDC (アルドリッチ (Aldrich)) (540 mg、2.8 mmol) より調製した。望む化合物を、プレパラティブ TLC (60% ヘキサン、38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、および MeOH 中 2% 2N  $\text{NH}_3$ )、続いてプレパラティブ HPLC によって精製し、白色固体として TFA 塩を得た (35 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 582 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 580 (M-H)。 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  に関する計算値 10  
: 581.22。

【0411】

(実施例 49)

【0412】

【化111】



20

【0413】

(2R)-2- { [ ( (3S) (3- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) メチル] -アミノ} -3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [ (メチルスルホニル) アミノ] -フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン

工程 1

攪拌子を備えた丸底フラスコに、Boc-L-Tic-OH (バツケム) (1 g、3.6 mmol) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)、続いて TEA (0.5 mL、3.6 mmol) および塩酸 N、O-ジメチルヒドロキシルアミンを加えた。反応混合液を 0℃ まで冷却し、EDC (690 mg、3.6 mmol) および HOBt (550 mg、3.6 mmol) を加え、反応混合液を 0℃ にて 1 時間、ついで室温にて 18 時間攪拌した。有機層を 0.5N HCl、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo* にて濃縮し、無色油を得た。磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内に、 $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) 中に溶解した油を加え、フラスコを -78℃ まで冷却した。 $\text{LiAlH}_4$  ( $\text{Et}_2\text{O}$  中 1M、アルドリッチ (Aldrich)) (3.2 mL、3.2 mmol) を加え、30 分後に反応液を RT まで暖めた。有機層を 0.5N HCl、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および食塩水で洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で有機層を乾燥させた後、濾過し、*in vacuo* にて濃縮し、(3S)-N-Boc-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボアルデヒドを、白色油として得た (588 mg)。 30

40

【0414】

工程 2

実施例 38、工程 3 の手順にしたがって、(2R)-2- { [ ( (3S) (3- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) メチル] -アミノ} -3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [ (メチルスルホニル) アミノ] -フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オンを、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (10 mL) 中の (2R)-2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン-1-オン TFA 塩 (0.52 g、0.94 mmol)、(3S)-N-Boc-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボアルデヒド (310 mg、1.2 mmol) および  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (アルドリッチ (Aldrich) 50

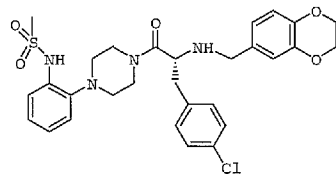
i c h) ) ( 3 5 0 m g 、 1 . 7 0 m m o l ) より調製した。望む化合物を、プレパラティブ T L C ( 6 0 % ヘキサン、 3 8 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 、および M e O H 中 2 % 2 N N H <sub>3</sub> ) 、続いてプレパラティブ H P L C ( T F A 緩衝液) によって精製し、望む物質を、白色固体として得た ( T F A 塩 ) ( 5 9 m g ) 。 M S ( E S I 、陽イオン) m / z : 5 8 2 ( M + H ) 、 M S ( E S I 、陰イオン) m / z : 5 8 0 ( M - H ) 。 C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S に関する計算値 : 5 8 1 . 2 2 。

【 0 4 1 5 】

( 実施例 5 0 )

【 0 4 1 6 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 4 1 7 】

( 2 R ) - 2 - [ ( 2 H , 3 H - ベンゾ [ 3 , 4 - e ] 1 , 4 - ジオキシシン - 6 - イルメチル) アミノ] - 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) プロパン - 1 - オン

20

実施例 3 8 、工程 3 の手順にしたがって、( 2 R ) - 2 - [ ( 2 H , 3 H - ベンゾ [ 3 , 4 - e ] 1 , 4 - ジオキシシン - 6 - イルメチル) アミノ] - 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) プロパン - 1 - オンを、C l C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C l ( 1 0 m L ) 中の ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン - 1 - オン T F A 塩 ( 0 . 6 g 、 1 . 1 m m o l ) 、 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - カルボキシアルデヒド ( アルドリッチ ( A l d r i c h ) ) ( 1 8 4 m g 、 1 . 1 2 m m o l ) および N a B H ( O A c ) <sub>3</sub> ( アルドリッチ ( A l d r i c h ) ) ( 3 4 0 m g 、 1 . 6 m m o l ) より調製した。望む化合物を、プレパラティブ T L C ( 6 0 % ヘキサン、 3 8 % C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 、および M e O H 中 2 % 2 N N H <sub>3</sub> ) によって精製し、H C l で飽和した E t O A c の溶液で処理した。形成した沈殿物を濾過し、i n v a c u o にて乾燥させ、表題化合物 ( H C l 塩 ) を白色固体として得た ( 3 3 0 m g ) 。 M S ( E S I 、陽イオン) m / z : 5 8 5 ( M + H ) 、 M S ( E S I 、陰イオン) m / z : 5 8 3 ( M - H ) 。 C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S に関する計算値 : 5 8 4 . 1 9 。解析、C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S · H C l に関する計算値 : C 、 5 6 . 0 4 ; H 、 5 . 5 1 ; N 、 9 . 0 1 ; C l 、 1 1 . 4 1 。結果 : C 、 5 5 . 5 7 ( + / - 0 . 4 6 ) ; H 、 5 . 4 5 ; N 、 8 . 9 9 ; C l 、 1 1 . 2 5 。

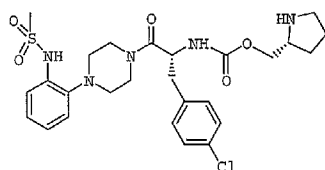
30

【 0 4 1 8 】

( 実施例 5 1 )

【 0 4 1 9 】

【 化 1 1 3 】



40

【 0 4 2 0 】

N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] [ ( ( 2 R ) ピロ

50



リジン-2-イル)メトキシ]カルボキシアミド

攪拌子を備える丸底フラスコに、Boc-D-ピロリノール(アルドリッチ(Aldrich)) (46mg、0.23mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL)を加え、反応フラスコを-23℃まで冷却した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5mL)中のトリホスジーン(アボカド(Avocado)) (30mg、0.1mmol)を、滴下して加え、続いてDIEA (0.040mL、0.230mmol)を加えた。反応混合液を0℃にて4時間、室温にて16時間攪拌し、ついで1.5時間還流した。この反応混合液をin vacuoにて濃縮した。ついでこれを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5mL)中の、(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン TFA塩 (200mg、0.36mmol) およびDIEA (0.34mL、2.0mmol)とともに、18時間攪拌した。有機層を10%クエン酸にとって洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮し、黄色油を得た。Boc保護基を、化合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の50%TFA溶液(2mL)の溶液で、2時間処理することによって除去した。望む化合物を、プレパラティブTLC(60%ヘキサン、38%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、およびMeOH中2% 2N NH<sub>3</sub>)、続いてプレパラティブHPLCによって精製し、白色固体としてTFA塩を得た(10mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 564(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z: 562(M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sに関する計算値: 563.20。

10

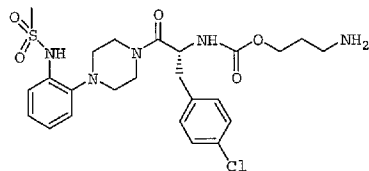
【0421】

20

(実施例52)

【0422】

【化114】



【0423】

30

N-[ (1R)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル] (3-アミノプロポキシ)カルボキシアミド

実施例51の手順にしたがって、N-[ (1R)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル] (3-アミノプロポキシ)カルボキシアミドを、N-(3-ヒドロキシプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(アルドリッチ(Aldrich)) (40mg、0.230mmol)、トリホスジーン(アボカド(Avocado)) (30mg、0.1mmol)、DIEA (0.040mL、0.230mmol)、(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オン TFA塩 (200mg、0.36mmol) およびさらなるDIEA (0.34mL、2.0mmol)から調製した。Boc保護基を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の50%TFA溶液(2mL)で、2時間処理することによって除去した。未精製産物を、プレパラティブTLC(60%ヘキサン、38%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、およびMeOH中2% 2N NH<sub>3</sub>)、続いてプレパラティブHPLC(TFA緩衝液)によって精製し、白色固体として表題化合物(TFA塩)を得た(10mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 538(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z: 536(M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sに関する計算値: 537.18。

40

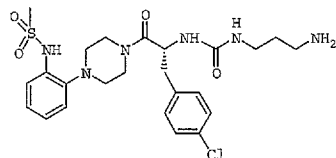
【0424】

50

(実施例 5 3)

【0 4 2 5】

【化 1 1 5】



【0 4 2 6】

10

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(3-aminopropyl)amino]carbonyl-L-phenylalanine

実施例 5 1 の手順にしたがって、N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(3-aminopropyl)amino]carbonyl-L-phenylalanine、TFA 塩を、トリホスジーン（アボカド ケミカル社（Avocado Chemical Company））（45 mg、0.152 mmol）、(2R)-2-アミノ-3-[(4-chlorophenyl)-1-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(3-aminopropyl)amino]propan-1-ol TFA 塩（200 mg、0.36 mmol）、DIEA（0.32 mL、0.916 mmol）および tert-ブチル-N-(3-aminopropyl)carbamate（アルドリッチ ケミカル社（Aldrich Chemical Company））（96 mg、0.55 mmol）から調製した。Boc 保護基を、化合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 50% TFA 溶液（2 mL）で、2 時間処理することによって除去した。有機溶媒を in vacuo にて除去し、望む産物を得た。60% ヘキサン、35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、および MeOH 中 5% 2N NH<sub>3</sub> によるプレパラティブ TLC により、90% 純度の化合物を得た。これをさらに、プレパラティブ HPLC（TFA 緩衝液）によって精製し、表題化合物（TFA 塩）を、白色固体として得た（10 mg）。MS（ESI、陽イオン）m/z：537（M+H）、MS（ESI、陰イオン）m/z：535（M-H）。C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値：536.20。

20

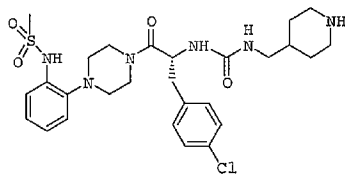
30

【0 4 2 7】

(実施例 5 4)

【0 4 2 8】

【化 1 1 6】



【0 4 2 9】

40

N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(4-piperidylmethyl)amino]carbonyl-L-phenylalanine

実施例 5 1 の手順にしたがって、N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(4-piperidylmethyl)amino]carbonyl-L-phenylalanine、TFA 塩を、トリホスジーン（アボカド ケミカル社（Avocado Chemical Company））（45 mg、0.152 mmol）、(2R)-2-アミノ-3-[(4-chlorophenyl)-1-[(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperidinyl)-2-oxoethyl]-(4-piperidylmethyl)amino]propan-1-ol TFA 塩（200 mg、0.36 mmol）、DIEA（0.32 mL、0.916 mmol）および tert-ブチル-N-(4-piperidylmethyl)carbamate（アルドリッチ ケミカル社（Aldrich Chemical Company））（96 mg、0.55 mmol）から調製した。Boc 保護基を、化合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 50% TFA 溶液（2 mL）で、2 時間処理することによって除去した。有機溶媒を in vacuo にて除去し、望む産物を得た。60% ヘキサン、35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、および MeOH 中 5% 2N NH<sub>3</sub> によるプレパラティブ TLC により、90% 純度の化合物を得た。これをさらに、プレパラティブ HPLC（TFA 緩衝液）によって精製し、表題化合物（TFA 塩）を、白色固体として得た（10 mg）。MS（ESI、陽イオン）m/z：537（M+H）、MS（ESI、陰イオン）m/z：535（M-H）。C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値：536.20。

50

パンー１－オン　ＴＦＡ塩（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３２ｍＬ、０．９１６ｍｍｏｌ）および４－（アミノメチル）－１－ＢＯＣ－ピペリジン（アルドリッチ　ケミカル社（Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ））（１１８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から調製した。Ｂｏｃ保護基を、化合物を、ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>中の５０％ＴＦＡ溶液（２ｍＬ）で、２時間処理することによって除去した。有機溶媒をｉｎ　ｖ　ａ　ｃ　ｕ　ｏにて除去し、望む産物を得た。６０％ヘキサン、３５％ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>、およびＭｅＯＨ中５％　２Ｎ　ＮＨ<sub>3</sub>によるプレパラティブＴＬＣにより、９０％純度の化合物を得た。これをさらに、プレパラティブＨＰＬＣ（ＴＦＡ緩衝液）によって精製し、表題化合物（ＴＦＡ塩）を、白色固体として得た（１０ｍｇ）。ＭＳ（ＥＳＩ、陽イオン） $m/z$ ：５７７（Ｍ＋Ｈ）、ＭＳ（ＥＳＩ、陰イオン） $m/z$ ：５７５（Ｍ－Ｈ）。Ｃ<sub>27</sub>Ｈ<sub>37</sub>ＣｌＮ<sub>6</sub>Ｏ<sub>4</sub>Ｓに関する計算値：５７６．２３。

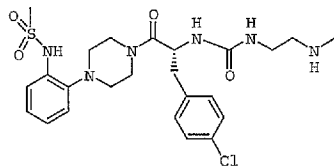
10

【０４３０】

（実施例５５）

【０４３１】

【化１１７】



20

【０４３２】

Ｎ－〔（１Ｒ）－１－〔（４－クロロフェニル）メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキソエチル〕〔〔２－（メチルアミノ）エチル〕アミノ〕カルボキシアミド

実施例５１の手順にしたがって、Ｎ－〔（１Ｒ）－１－〔（４－クロロフェニル）メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキソエチル〕〔〔２－（メチルアミノ）エチル〕アミノ〕カルボキシアミドを、トリホスジーン（アボカド　ケミカル社（Ａｖｏｃａｄｏ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ））（４５ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、（Ｎ－〔（１Ｒ）－１－〔（４－クロロフェニル）－メチル〕－２－（４－〔２－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ピペラジニル）－２－オキソエチル〕－〔〔２－（メチルアミノ）エチル〕－アミノ〕カルボキシアミド（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３２ｍＬ、０．９１６ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－メチルエチレンジアミン（アスタテック社（Ａｓｔａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ．））（９６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から調製した。Ｂｏｃ保護基を、化合物を、ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>中の５０％ＴＦＡ溶液（２ｍＬ）の溶液で、２時間処理することによって除去した。有機溶媒をｉｎ　ｖ　ａ　ｃ　ｕ　ｏにて除去し、望む産物を得た。６０％ヘキサン、３５％ＣＨ<sub>2</sub>Ｃｌ<sub>2</sub>、およびＭｅＯＨ中５％　２Ｎ　ＮＨ<sub>3</sub>によるプレパラティブＴＬＣにより、９０％純度の化合物を得た。これをさらに、プレパラティブＨＰＬＣ（ＴＦＡ緩衝液）によって精製し、表題化合物（ＴＦＡ塩）を、白色固体として得た（１０ｍｇ）。ＭＳ（ＥＳＩ、陽イオン） $m/z$ ：５３７（Ｍ＋Ｈ）、ＭＳ（ＥＳＩ、陰イオン） $m/z$ ：５３５（Ｍ－Ｈ）。Ｃ<sub>24</sub>Ｈ<sub>26</sub>Ｎ<sub>6</sub>Ｏ<sub>4</sub>ＣｌＳに関する計算値：５３６。

30

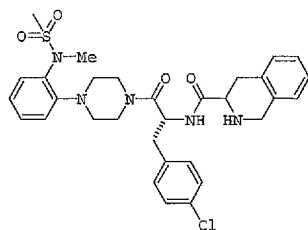
40

【０４３３】

（実施例５６）

【０４３４】

【化１１８】



## 【0435】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルカルボキシアミド 10

## 工程1

磁気攪拌子を備えた100mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 4-{2-[メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-ピペラジニルカルボキシレート(調製III)(692mg、1.947mmol)およびDMF(5mL)を加えた。5分間の攪拌後、DMF(10mL)中のNaH(60%油分散)(100mg、2.5mmol)(アルドリッチ(Aldrich))を加えた。この反応液を20分間攪拌し、ついで、ヨードメタン(190μl、3.05mmol)(アルドリッチ(Aldrich))をシリンジを介して加えた。2.5時間の攪拌後、反応液を、150mL EtOAcにて希釈し、各75mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl、H<sub>2</sub>O、10% NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。20  
有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、tert-ブチル 4-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート(700mg)を得た。MS(ESI、陽イオン)m/z: 370(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 368(M-H)。C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 369.48。

## 【0436】

## 工程2

tert-ブチル 4-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート(工程1)(700mg、1.9mmol)を、25mLのHCl飽和EtOAcとともに攪拌した。得られた未精製産物を、EtOAcにて希釈し、飽和 30  
NaHCO<sub>3</sub>溶液にて洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。この物質を、調製XIXに関する手順にしたがって、DIEA(400μl、2.295mmol)、Boc-p-Cl-D-Phen-OH(672mg、2.241mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(1.25g、4.206mmol)、HOAT(345mg、2.535mmol)およびDMF(15mL)で処理した。未精製物質を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1.5:1ヘキサン:EtOAc)によって精製し、N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-(tert-ブトキシ)カルボキシアミド(327mg)を得た。MS(ESI、陽イオン)m 40  
/z: 551(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 549(M-H)。C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sに関する計算値: 551.10。

## 【0437】

## 工程3

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-(tert-ブトキシ)カルボキシアミド(工程2)(327mg、0.593mmol)を、25mLのHCl飽和EtOAcとともに攪拌した。得られた未精製物質を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液にて洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。この物質を、調製XIXに関する手順に 50

したがって、D I E A (115  $\mu$  l、0.660 mmol)、B o c-L-T i c-O H (167 mg、0.602 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド (500 mg、1.68 mmol)、およびH O A T (99 mg、0.727 mmol) で処理した。未精製物質を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中、10% E t O A c) によって精製し、i n v a c u o にて濃縮し、t e r t-ブチル 3-{N-[ (1 R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル)-2-オキシエチル] カルバモイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシアミド (219 mg) を得た。MS (E S I、陽イオン) m/z: 710 (M+H)、(E S I、陰イオン) m/z: 708 (M-H)。C<sub>36</sub> H<sub>44</sub> C l N<sub>5</sub> O<sub>6</sub> S に関する計算値: 710.28。 10

【0438】

工程 4

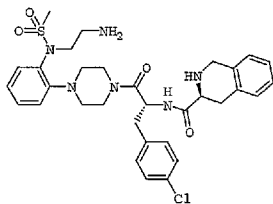
N-[ (1 R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル)-2-オキシエチル]-3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルカルボキシアミドを、調製X V I に関する手順にしたがって、t e r t-ブチル 3-{N-[ (1 R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル)-2-オキシエチル] カルバモイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (220 mg、0.310 mmol) より調製した。未精製物質を、プレパラティブH P L C (T F A 緩衝液) によって精製し、N-[ (1 R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-(4-{2-[メチル(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル)-2-オキシエチル]-3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルカルボキシアミドを、T F A 塩として得た (20 mg)。MS (E S I、陽イオン) m/z: 610 (M+H)、(E S I、陰イオン) m/z: 608 (M-H)。C<sub>31</sub> H<sub>36</sub> C l N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S に関する計算値: 609。解析、C<sub>31</sub> H<sub>36</sub> C l N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> S-C<sub>2</sub> H F<sub>3</sub> O<sub>2</sub>-2 H<sub>2</sub> O に関する計算値: C、52.14; H、5.44; C l、4.66; F、7.50; N、9.21; O、16.84; S、4.22。結果: C、52.51; H、5.10; N、8.85。 20

【0439】

(実施例 57)

【0440】

【化119】



【0441】

N-[ (1 R)-2-(4-{2-[ (2-アミノエチル) (メチルスルホニル) アミノ] -フェニル} ピペラジニル)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-オキシエチル] ( (3 S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミド

工程 1

実施例 38、段階 3 の合成に関する手順にしたがって、(D I E A なしで)、t e r t-ブチル 3-[N-( (1 R)-2-{4-[2-( {2-[ (t e r t-ブトキシ) カルボニルアミノ] エチル} アミノ) フェニル]-ピペラジニル)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-2-オキシエチル] カルバモイル] (3 S)-1, 2, 3, 4-テト 50

ラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、tert-ブチル 3- (N- { (1R)-2- [4- (2-アミノフェニル) ピペラジニル] -1- [ (4-クロロフェニル) -メチル] -2-オキソエチル} カルバモイル} (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (633mg、1.024mmol)、(調製IX) tert-ブチル-N- (2-オキソエチル) -カルバメート (179mg、1.126mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (330mg、1.557mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製した。化合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、2:1 ヘキサン:EtOAc) によって精製し、in vacuoにて濃縮して、産出した (578mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 761 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 759 (M-H)。C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値: 761.35。解析、C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>-0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>-0.5H<sub>2</sub>Oに関する計算値: C、63.42; H、7.18; N、10.32; Cl、4.35。結果: C、62.96; H、7.14; N、10.26; Cl、4.06。

10

## 工程2

tert-ブチル 3- [N- ( (1R)-2- {4- [2- ( {2- [ (tert-ブトキシ) カルボニルアミノ] エチル} アミノ) フェニル] -ピペラジニル} -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソエチル) カルバモイル] (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程1) (370mg、0.45mmol)、メタンスルホニルクロライド (41μL、0.530mmol)、ピリジン (40μL、0.495mmol)、DMAP (触媒量) およびClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (15mL) を用いて、調製IIIに関する手順にしたがって、tert-ブチル 3- [N- ( (1R)-2- {4- [2- ( {2- [ (tert-ブトキシ) カルボニルアミノ] エチル} (メチルスルホニル) アミノ) フェニル] ピペラジニル} -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソエチル) カルバモイル] (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを調製した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1:1 ヘキサン:EtOAc) によって精製し、望む物質を得た (155mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 839 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 837 (M-H)。C<sub>42</sub>H<sub>55</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Sに関する計算値: 839.44。

20

30

## 【0442】

## 工程3

tert-ブチル 3- [N- ( (1R)-2- {4- [2- ( {2- [ (tert-ブトキシ) カルボニルアミノ] エチル} (メチルスルホニル) アミノ) フェニル] ピペラジニル} -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソエチル) カルバモイル] (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程2) (150mg、0.179mmol) を、磁気攪拌子を備えた50mL丸底フラスコ中で、1.5時間、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の30% TFAで処理した。この反応液を、in vacuoにて濃縮し、プレパラティブHPLC (TFA緩衝液) によって精製し、N- [ (1R)-2- (4- {2- [ (2-アミノエチル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -1- [ (4-クロロフェニル) メチル] -2-オキソエチル] ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミドを、TFA塩として得た (35mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 639 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 637 (M-H)。C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 638.24。解析、C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>-2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>Oに関する計算値: C、48.84; H、4.90; N、9.49; Cl、4.00。結果: C、48.52; H、4.77; N、9.36; Cl、4.13。

40

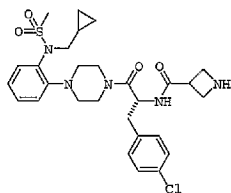
## 【0443】

(実施例58)

## 【0444】

50

## 【化 1 2 0】



## 【0 4 4 5】

N-[(1S)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-3-イルカルボキシアミド 10

## 工程 1

tert-ブチル 4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート、実施例 56、段階 1 に関する手順にしたがって、tert-ブチル 4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート (393 mg、1.11 mmol)、NaH (65 mg、1.625 mmol)、シクロプロピルメチルプロマイド (140  $\mu$ l、1.44 mmol) (アルドリッチ (Aldrich))、および DMF (15 mL) を用いて調製した。産物を、定量的な収量で単離した (458 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 410 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 408 (M-H)。C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値: 409.54。 20

## 【0 4 4 6】

## 工程 2

tert-ブチル 4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート (450 mg、1.099 mmol) を、調製 XVI にて記述したように、EtOAc 中の飽和 HCl にて処理した。得られた未精製物質を EtOAc にて希釈し、10% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液にて洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、in vacuo にて濃縮した。この物質を用い、p-Cl-D-Ph-OH (301 mg、1.0 mmol)、HOAT (130 mg、0.955 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド (595 mg、2.00 mmol) および DMF (10 mL) を用いて、調製 XIX に関する手順にしたがって、N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](tert-ブトキシ)カルボキシアミドを調製した。化合物を in vacuo にて濃縮し、581 mg を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 591 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 589 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値: 591.16。 30

## 【0 4 4 7】

## 工程 3

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)プロパン-1-オンを、N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル](tert-ブトキシ)カルボキシアミド (工程 2) (560 mg、0.95 mmol) を用いて、調製 XVI に関する手順にしたがって調製した。得られた未精製物質を、EtOAc にて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液にて洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、in vacuo にて濃縮して、449 mg を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 491 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 489 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S に関する計算値: 491.05。 40

## 【0 4 4 8】

## 工程 4

t e r t -ブチル 3 - { N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルバモイル} - アゼチジン - カルボキシレートを、調製 X I X に関する手順にしたがって、B o c - アゼチジン - 3 - カルボン酸 ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) ( ペプテック ( P e p t e c h ) ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド メチオジド ( 2 7 5 m g 、 0 . 9 2 5 m m o l ) 、 H O A T ( 6 4 m g 、 0 . 4 7 0 m m o l ) および D M F ( 7 m L ) を用いて、( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) - ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン - 1 - オン ( 工程 3 ) ( 2 2 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) より調製した。化合物を単離した ( 2 9 4 m g ) 。 M S ( E S I 、 陽イオン) m / z : 6 7 4 ( M + H ) 、 ( E S I 、 陰イオン) m / z : 6 7 2 ( M - H ) 。 C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S に関する計算値 : 6 7 4 . 2 5

10

【 0 4 4 9 】

## 工程 5

N - [ ( 1 S ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 3 - イルカルボキシアミドを、調製 X V I に関する手順にしたがって、t e r t -ブチル 3 - { N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルバモイル} アゼチジン - カルボキシレートを ( 2 5 0 m g 、 0 . 3 7 1 m m o l ) より調製した。産物を、プレパラティブ H P L C ( T F A 緩衝液) によって精製した ( 3 m g ) 。 M S ( E S I 、 陽イオン) m / z : 5 7 4 ( M + H ) 、 ( E S I 、 陰イオン) m / z : 5 7 2 ( M - H ) 。 C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S に関する計算値 : 5 7 3 。

20

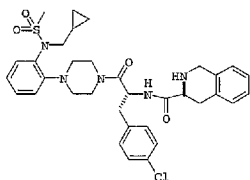
【 0 4 5 0 】

( 実施例 5 9 )

【 0 4 5 1 】

【 化 1 2 1 】

30



【 0 4 5 2 】

N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] ( ( 3 S ) - ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリル ) ) カルボキシアミド

40

## 工程 1

t e r t -ブチル 3 - { N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( シクロプロピルメチル) ( メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルバモイル} ( 3 S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレートを、調製 X I X に関する手順にしたがって、B o c - L - T i c - O H ( 1 3 5 m g 、 0 . 4 8 7 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド メチオジド ( 2 8 5 m g 、 0 . 9 5 9 m m o l ) 、 H O A T ( 6 8 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) および D M F ( 7 m L ) を用いて、(

50



2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [(シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) プロパン - 1 - オン (実施例 5 8、工程 3) (224 mg、0.457 mmol) より調製した。化合物を単離した (339 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 750 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 748 (M-H)。C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値 : 750.35。

#### 【0453】

##### 工程 2

N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] ((3 S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミドを、調製 XVI に関する手順にしたがって、tert - ブチル 3 - {N - [(1 R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [(シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノ] - フェニル} ピペラジニル) - 2 - オキソエチル] カルバモイル} (3 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレート (工程 1) (315 mg、0.420 mmol) より調製した。未精製物を *in vacuo* にて濃縮し、プレパラティブ HPLC (TFA 緩衝液) によって精製して、TFA 塩として、望む産物を得た (120 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 650 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 648 (M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S に関する計算値 : 649。解析、C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S - 2 C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関する計算値 : C、51.97 ; H、4.82 ; N、7.97 ; Cl、4.04。結果 : C、52.05 ; H、4.99 ; N、8.04 ; Cl、3.84。

#### 【0454】

実施例 60 から 61

##### 一般手順

##### 工程 1

tert - ブチル 4 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニルカルボキシレート (調製 XII) (650 mg、1.1 mmol) を、tert - ブチル 4 - {2 - [メチル - (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - ピペラジニルカルボキシレート (実施例 56、工程 1) に関する手順にしたがって、DMF 中の NaH (88 mg、2.2 mmol) で処理した。この溶液を、攪拌子を備えた 2 本の 10 mL シンチレーションバイアルに分割した。1 つのバイアルには、実施例 60 のために、1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (77 mg、0.418 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) を加え、他のバイアルには、実施例 61 のために、2 - (プロモエチル) - ベンゼン (79 mg、0.427 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) を加えた。反応混合液を 24 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc にて希釈し、10% NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機層を、シンチレーションバイアル中で、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、*in vacuo* にて濃縮した。

#### 【0455】

##### 工程 2

各バイアルに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)、続いて TFA (2 mL) を加えた。混合液を、1.5 時間攪拌し、反応混合液を *in vacuo* にて濃縮した。各バイアルに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) および MP - カーボネート樹脂 (300 mg、3.23 mmol/g、0.97 mmol、アルゴノート (Argonaut)) を加えた。反応混合液を 4 時間攪拌した。

#### 【0456】

##### 工程 3

工程 2 からの試料を、PS - カルボジイミド樹脂 (700 mg、1 mmol/g、0.70 mmol、アルゴノート (Argonaut)) および p - Cl - D - Ph - OH (150 mg、0.5 mmol) を含むバイアル中に濾過し、反応混合液を 60 時間攪拌し

た。各バイアルに、P S -イソシアネート樹脂 (300 mg、1.76 mmol/g、0.53 mmol、アルゴノート (Argonaut)) を加え、この反応混合液を24時間攪拌した。反応液を、新しいシンチレーションバイアル内に濾過し、in vacuoにて濃縮した。

【0457】

工程4

工程3からの反応混合液を、工程2に関する手順にしたがって処理した。

【0458】

工程5

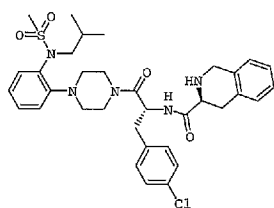
工程(4)からの試料を、P S -カルボジイミド樹脂 (800 mg、1 mmol/g、0.80 mmol、アルゴノート (Argonaut)) および Boc-L-Tic-OH (100 mg、360 mmol、バッケム (Bachem)) を含むバイアル内に濾過し、反応混合液を48時間攪拌した。各バイアルに、P S -イソシアネート樹脂 (300 mg、1.76 mmol/g、0.53 mmol、アルゴノート (Argonaut)) を加え、攪拌を48時間続けた。この反応混合液を濾過し、in vacuoにて濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)、続いてTFA (2 mL) で処理した。1.5時間攪拌した後、反応混合液をin vacuoにて濃縮し、プレパラティブHPLC (TFA緩衝液) によって精製し、望む産物のTFA塩を得た。

【0459】

(実施例60)

【0460】

【化122】



【0461】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(2-メチルプロピル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

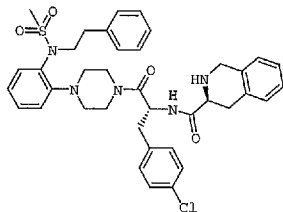
MS (ESI、陽イオン) m/z : 652 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 650 (M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値 : 651。

【0462】

(実施例61)

【0463】

【化123】



【0464】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキシエ

20

30

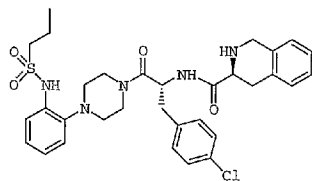
40

50

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 700 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 698 (M-H)。C<sub>3.8</sub>H<sub>4.2</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 699。

(实施例 62)

【化 1 2 4】



10

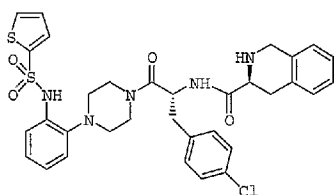
N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-{2-[(プロピルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)エチル]((3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

調製 I I I の合成に関する手順にしたがって、N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( プロピルスルホニル ) アミノ ] フェニル } ピペラジニル ) エチル ( ( 3 S ) ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリル ) ) カルボキシアミドを、C I C H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C I ( 1 , 3 m L ) 中の t e r t - ブチル

3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(調製IX)(200mg、0.32mmol)、ピリジン(0.030mL、0.16mmol)、および塩化プロパンスルホニル(アルドリッチ(Aldrich))(0.04mL、0.18mmol)より調製した。物質を、HCl飽和EtOAcの溶液で処理し、塩の沈殿が起こった。これを濾過し、in vacuoにて静置し、望む未精製物を白色固体として得た。MeOHからの再結晶の後、望む物質を、HCl塩として単離した(10mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z:624(M+H)、MS(ESI、陰イオン)m/z:622(M-H)。C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値:623.23。

(实施例 63)

【化 1 2 5】



40

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-{2-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)エチル]-(3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

調製 I I I の合成に関する手順にしたがって、N - [ ( 1 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - { 2 - [ ( 2 - チエニルスルホニル ) アミノ ] フェニル } - ピペラジニル ) エチル ] ( ( 3 S ) ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイ

50

ソキノリル))カルボキシアミドを、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (5.0 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(N-{(1*R*)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル}カルバモイル)(3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(調製IX)(100 mg、0.17 mmol)、TEA (0.047 mL、0.32 mmol) および塩化2-チオフエンスルホニル(アルドリッチ(Aldrich))(34 mg、0.188 mmol)より調製した。この反応からの未精製産物を、HCl飽和EtOAcの溶液で処理し、塩の沈殿が起こった。この物質を濾過によって回収し、*in vacuo*にて乾燥させ、MeOHから再結晶して、望む産物を、HCl塩として得た(55 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 664 (M+H)、MS (ESI、陰イオン)  $m/z$ : 662 (M-H)。 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$  に関する計算値: 663。

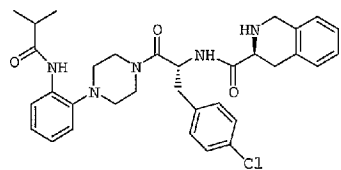
10

【0471】

(実施例64)

【0472】

【化126】



20

【0473】

N-[2-(4-{(2*R*)-2-[((3*S*)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)フェニル]-2-メチルプロパンアミド

調製IIIの合成に関する手順にしたがって、N-[2-(4-{(2*R*)-2-[((3*S*)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)フェニル]-2-メチルプロパンアミドを、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (1.3 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(N-{(1*R*)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル}カルバモイル)(3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(調製IX)(200 mg、0.32 mmol)、ピリジン (0.040 mL、0.32 mmol)、および塩化イソブチリル(アルドリッチケミカル社(Aldrich Chemical Company))(37 mg、0.36 mmol)より調製した。未精製物を、HCl飽和EtOAcの溶液で処理し、塩の沈殿が起こった。この物質を濾過によって回収し、*in vacuo*にて乾燥させ、MeOHから再結晶して、望む産物を、HCl塩として得た(75 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 588 (M+H)、MS (ESI、陰イオン)  $m/z$ : 586 (M-H)。 $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_3$  に関する計算値: 587。

30

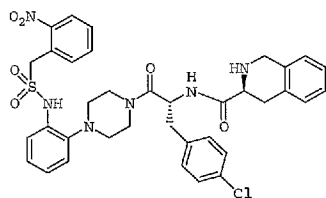
【0474】

40

(実施例65)

【0475】

【化127】



【0476】

50

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-((3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

調製 I I I の合成に関する手順にしたがって、表題化合物を、C l C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C l (1.5 mL) 中の t e r t -ブチル 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(調製 I X)(250 mg、0.40 mmol)、ピリジン(0.040 mL、0.44 mmol)、および塩化 2-ニトロ- $\alpha$ -トルエンスルホニル(アルドリッチ(A l d r i c h))(104 mg、0.44 mmol)より調製した。未精製物を、H C l 飽和 E t O A c の溶液で処理し、塩の沈殿が起こった。この物質を濾過によって回収し、i n v a c u o にて乾燥させ、M e O H から再結晶して、望む産物を、H C l 塩として得た(18 mg)。MS(E S I、陽イオン)m/z: 717(M+H)。C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 716。

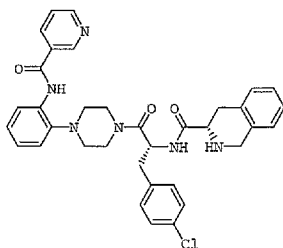
10

【0477】

(実施例 66)

【0478】

【化128】



20

【0479】

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-((3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

30

工程 1

調製 X I X の合成に関する手順にしたがって、t e r t -ブチル 3-[N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-((3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート)を、3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(調製 I X)(250 mg、0.40 mmol)、ニコチン酸(54 mg、0.44 mmol)(アルドリッチ(A l d r i c h))、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド メチオジド(227 mg、0.76 mmol)および H O A T (62 mg、0.46 mmol)より調製した。未精製物を i n v a c u o にて濃縮し、望む化合物を得た(286 mg)。MS(E S I、陽イオン)m/z: 723(M+H)、(E S I、陰イオン)m/z: 721(M-H)。C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>に関する計算値: 723.26。

40

【0480】

工程 2

調製 X V I の合成に関する手順にしたがって、N-[ (1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-((3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ

50

キノリル))カルボキシアミドを、*tert*-ブチル 3-[N-( (1*R*)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-(3-ピリジルカルボニルアミノ)フェニル]ピペラジニル}-エチル)カルバモイル] (3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (280mg、0.39mmol) および15mLのHClで飽和したEtOAcより調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中3%MeOH) によって精製し、150mgを得た。産物を、H<sub>2</sub>O (5mL) 中に溶解し、CH<sub>2</sub>CN (2mL) およびAcOHを加えた。得られた溶液を凍結乾燥させ、酢酸塩を形成した。MS (ESI、陽イオン) *m/z*: 623 (M+H)、MS (ESI、陰イオン) *m/z*: 621 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>に関する計算値: 622.25。解析、C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: C、65.05; H、5.75; N、12.30; Cl、5.19。結果: C、64.79; H、5.84; N、12.55; Cl、5.40。

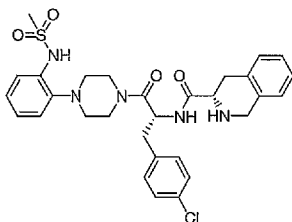
10

【0481】

(実施例67)

【0482】

【化129】



20

【0483】

N-[ (1*R*)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル] (3*S*)- (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

工程1

調製IIIの合成に関する手順にしたがって、*tert*-ブチル 3-{N-[ (1*R*)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]カルバモイル} (3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、20mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の*tert*-ブチル 3-(N-{ (1*R*)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル) (3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (調製IX) (1.3g、2.0mmol)、ピリジン (200μL、2.5mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) および塩化メタンスルホニル (180μg、2.3mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製し、1.4gの化合物を得た。MS (ESI、陽イオン) *m/z*: 695 (M+H)、(ESI、陰イオン) *m/z*: 693 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値: 696.26。解析、C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S-0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: C、60.03; H、6.26; N、9.46; Cl、4.79。結果: C、59.68; H、6.33; N、9.50; Cl、4.99。

30

40

【0484】

工程2

調製XVIの合成に関する手順にしたがって、N-[ (1*R*)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル] ( (3*S*)- (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミドを、*tert*-ブチル 3-{N-[ (1*R*)-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]カルバモイル} (3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、20mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の*tert*-ブチル 3-(N-{ (1*R*)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル) (3*S*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (調製IX) (1.3g、2.0mmol)、ピリジン (200μL、2.5mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) および塩化メタンスルホニル (180μg、2.3mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製し、1.4gの化合物を得た。MS (ESI、陽イオン) *m/z*: 695 (M+H)、(ESI、陰イオン) *m/z*: 693 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値: 696.26。解析、C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S-0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: C、60.03; H、6.26; N、9.46; Cl、4.79。結果: C、59.68; H、6.33; N、9.50; Cl、4.99。

50

ピペラジニル) - 2 - オキシエチル] カルバモイル} (3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレート (工程1) (1.42g、2.04mmol) および50mLのHClで飽和したEtOAcより調製した。未精製産物をプレパラティブHPLC (AcOH緩衝液) によって精製し、望む産物を、酢酸塩 (250mg) として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 596 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 594 (M-H)。C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値 : 595。解析、C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> - H<sub>2</sub>Oに関する計算値 : C、57.01 ; H、5.98 ; N、10.39 ; Cl、5.26。結果 : C、56.83 ; H、6.05 ; N、10.25 ; Cl、5.25。

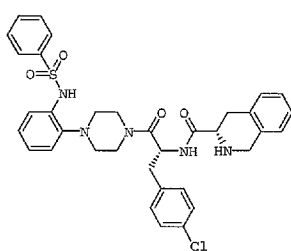
【0485】

10

(実施例68)

【0486】

【化130】



20

【0487】

N - [ (1R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ (フェニルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] ( (3S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミド

工程1

調製IIIの合成に関する手順にしたがって、tert - ブチル 3 - (N - [ (1R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ (フェニルスルホニル) - アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] カルバモイル} (3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレートを、tert - ブチル 3 - (N - { (1R) - 2 - [ 4 - (2 - アミノフェニル) ピペラジニル] - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキシエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレート (調製IX) (771mg、1.247mmol)、ピリジン (110μL、1.4mmol) および塩化ベンゼンスルホニル (160μg、1.3mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー (Si<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中10% EtOAc) によって精製し、330mgの望む化合物を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 758 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 756 (M-H)。C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値 : 758.33。解析、C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S - 0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値 : C、62.87 ; H、6.03 ; N、8.73 ; Cl、4.42。結果 : C、62.49 ; H、6.03 ; N、8.52。

30

40

【0488】

工程2

調製XVIに関する手順にしたがって、N - [ (1R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ (フェニルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] ( (3S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミドを、tert - ブチル 3 - (N - [ (1R) - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキシ - 2 - (4 - { 2 - [ (フェニルスルホニル) アミノ] フェニル} ピペラジニル) エチル] カルバモイル} (3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレート (工程1) (300mg、0.40mmol)

50

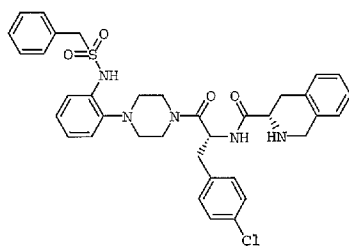
より調製した。産物を *in vacuo* にて濃縮し (66 mg)、 $H_2O$  および  $CH_3CN$  中に溶解し、 $AcOH$  で処理して、凍結乾燥した。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 658 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 656 (M-H)。 $C_{35}H_{36}ClN_5O_4S$  に関する計算値: 657。解析、 $C_{35}H_{36}ClN_5O_4S - 0.5C_2H_4O_2 - 0.5H_2O$  に関する計算値: C、62.01; H、5.64; N、10.04; Cl、5.08。結果: C、62.36; H、5.54; N、10.06; Cl、5.05。

【0489】

(実施例69)

【0490】

【化131】



【0491】

N-{(1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル ] - 2-オキソ-2-[ 4-(2-{ [ベンジルスルホニル] アミノ } フェニル) ピペラジニル ] エチル } ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミド

工程1

調製IIIに関する手順にしたがって、tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル ] - 2-オキソ-2-[ 4-(2-{ [ベンジルスルホニル] アミノ } フェニル) ピペラジニル ] エチル } カルバモイル) (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートと、tert-ブチル 3-(N-{(1R)-2-[ 4-(2-アミノフェニル) ピペラジニル ] - 1-[ (4-クロロフェニル) メチル ] - 2-オキソエチル } カルバモイル) (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (調製IX) (730 mg、1.2 mmol)、ピリジン (100  $\mu$ L、1.2 mmol) および塩化 $\alpha$ -トルエンスルホニル (240 mg、1.2 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、 $CH_2Cl_2$  中10% EtOAc) によって精製し、望む化合物を得た (387 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 772 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 770 (M-H)。 $C_{41}H_{46}ClN_5O_6S$  に関する計算値: 772.35。解析、 $C_{41}H_{46}ClN_5O_6S - 0.5C_4H_8O_2$  に関する計算値: C、63.26; H、6.17; N、8.58; Cl、4.34。結果: C、62.98; H、6.09; N、8.36。

【0492】

工程2

調製XVIに関する手順にしたがって、N-{(1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル ] - 2-オキソ-2-[ 4-(2-{ [ベンジルスルホニル] アミノ } フェニル) ピペラジニル ] エチル } ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミドと、tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[ (4-クロロフェニル) メチル ] - 2-オキソ-2-[ 4-(2-{ [ベンジルスルホニル] アミノ } フェニル) ピペラジニル ] エチル } カルバモイル) (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程1) (300 mg、0.39 mmol) より調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、 $CH_2Cl_2$  中3% MeOH) によって精製し、望む物質 (130 mg) を得た。化合物を $H_2O$  および

10

20

30

40

50



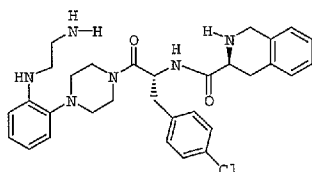
CH<sub>3</sub>CN中に溶解し、AcOHで処理し、凍結乾燥させて、酢酸塩を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 672 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 670 (M-H)。C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値 : 671.23。

【0493】

(実施例70)

【0494】

【化132】



10

【0495】

N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-アミノエチル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

工程1

実施例40、工程3の合成に関する手順にしたがって、(DIEAなしで)、tert-ブチル 3-[N-((1R)-2-{4-[2-({2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]エチル}アミノ)フェニル]-ピペラジニル}-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル)-カルバモイル](3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、2 mLのClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl中のtert-ブチル 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-アミノフェニル)ピペラジニル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル}カルバモイル)(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (調製IX) (630 mg、1.0 mmol)、ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (10 mL)中のtert-ブチル-N-(2-オキソエチル)カルバメート (179 mg、1.126 mmol) (アルドリッチ (Aldrich))、およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (330 mg、1.557 mmol) (アルドリッチ (Aldrich))より調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、2:1 ヘキサン:EtOAc)によって精製し、望む化合物を得た (578 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 761 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 759 (M-H)。C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>に関する計算値 : 761.35。解析、C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> - 0.5 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> - 0.5 H<sub>2</sub>Oに関する計算値 : C、63.42 ; H、7.18 ; N、10.32 ; Cl、4.35。結果 : C、62.96 (±0.46) ; H、7.14 ; N、10.26 ; Cl、4.06。

20

30

【0496】

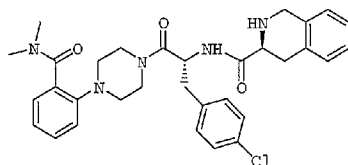
工程2

N-[(1R)-2-(4-{2-[(2-アミノエチル)アミノ]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミドを、tert-ブチル 3-[N-((1R)-2-{4-[2-({2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]エチル}アミノ)フェニル]-ピペラジニル}-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル)-カルバモイル](3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (150 mg、0.18 mmol)、および25 mLのHClにて飽和したEtOAcを用いて、調製XVIにしたがって調製した。未精製産物を濃縮して、望む産物を得た (90 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 561 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z : 559 (M-H)。C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値 : 560.27。

40

50

【0497】  
 (実施例71)  
 【0498】  
 【化133】



10

【0499】  
 [2-(4-{(2R)-2-[(3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)フェニル]-N, N-ジメチルカルボキシアミド

#### 工程1

磁気攪拌子を備えた150mL丸底フラスコに、THF(60mL)中のメチル 2-[4-ベンジルピペラジニル]ベンゾエート(調製XIII)(2.3g、7.4mmol)を加えた。H<sub>2</sub>O(20mL)中のLiOH(アルドリッチ(Aldrich))(940mg、22mmol)の溶液を加え、この反応混合液を、60℃にて12時間熱した。RTまで冷却した後、反応混合液をin vacuoにて濃縮し、EtOAc(100mL)にて希釈した。クエン酸10%溶液(25mL)を加え、有機層を分離し、水層をEtOAc(2×25mL)で抽出した。有機層をあわせ、H<sub>2</sub>O、飽和NaClにて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、2-[4-ベンジルピペラジニル]安息香酸を白色固体として得た(2.05g)。(ESI、陽イオン)m/z: 297(M+H)。C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: 296.15: 296.15。

20

【0500】

#### 工程2

磁気攪拌子を備える100mL丸底フラスコに、N<sub>2</sub>大気下、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中の、2-[4-ベンジルピペラジニル]安息香酸(工程1)(1.1g、3.7mmol)を加えた。塩化オキサリル(アルドリッチ(Aldrich))(390μL、1.32mmol)を加え、この混合液を室温にて5分間攪拌し、数滴のDMFを加えた。室温にて2時間の攪拌の後、反応混合液をin vacuoにて濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中に溶解した。N, N-ジメチルアミン(アルドリッチ(Aldrich))(THF中の2M溶液、5.6mL、11mmol)を加え、この混合液を室温にて12時間攪拌した。反応液をH<sub>2</sub>O、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮し、カラムクロマトグラフィー(4:1 ヘキサン-EtOAc)によって精製して、N, N-ジメチル{2-[4-ベンジルーピペラジニル]フェニル}カルボキシアミド(558mg)を得た。MS(ESI、陽イオン)m/z: 324(M+H)。C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>Oに関する計算値: 323.43。

30

40

【0501】

#### 工程3

攪拌子を備える丸底フラスコに、N, N-ジメチル{2-[4-ベンジルピペラジニル]フェニル}カルボキシアミド(工程2)(420mg、1.3mmol)、MeOH(10mL)、10% Pd/C(アルドリッチ(Aldrich))(138mg)、およびHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>(409mg、6.5mmol)を加え、反応混合液を、2時間還流にて熱した。反応混合液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、in vacuoにて濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中に再溶解した。この反応混合液を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10%、2×)、H<sub>2</sub>O、食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、N, N-ジメチル(2-ピペラジニルフェニル)カルボ

50

キシアミド (255 mg) を得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 234 (M+H)。C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O に関する計算値: 233.31。

#### 【0502】

##### 工程 4

[2-(4-{(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)フェニル]-N, N-ジメチルカルボキシアミドを、N, N-ジメチル(2-ピペラジニルフェニル)カルボキシアミド(工程3)(260 mg、1.1 mmol)、Boc-p-Cl-D-Phe-OH(ペプテック社(Peptidech Corporation))(370 mg、1.2 mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(151 mg、1.11 mmol)および EDC(アルドリッチケミカル社(Aldrich Chemical Company))(430 mg、2.2 mmol)を用いることによって、調製Vにて記述した手順にしたがって調製した。化合物を、未精製白色泡(480 mg)として単離し、さらに精製することなしに、次の工程で使用した。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 515 (M+H)。C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 515.04。

10

#### 【0503】

##### 工程 5

(2-{4-[(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]-ピペラジニル}フェニル)-N, N-ジメチルカルボキシアミドHCl塩を、[2-(4-{(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}-ピペラジニル)フェニル]-N, N-ジメチルカルボキシアミド(工程4)(240 mg、0.46 mmol)、およびEtOAc中のHCl飽和溶液(10 mL)を用いることで、調製XVIにて記述した手順にしたがって調製した。形成した白色固体を、濾過によって単離した(200 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 415 (M+H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> に関する計算値: 451.39。

20

#### 【0504】

##### 工程 6

tert-ブチル 3-[N-((1R)-2-{4-[2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-フェニル]ピペラジニル}-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル)カルバモイル](3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、(2-{4-[(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]-ピペラジニル}フェニル)-N, N-ジメチルカルボキシアミドHCl塩(工程5)(230 mg、0.50 mmol)、Boc-L-Tic-OH(バックエム社(Backem Company))(150 mg、0.55 mmol)、HOAT(アルドリッチ(Aldrich))(68 mg、0.50 mmol)、EDC(アルドリッチ(Aldrich))(190 mg、1.00 mmol)およびDIEA(アルドリッチ(Aldrich))(87  $\mu$ L、0.50 mmol)を用いることによって、調製Vにて記述した手順にしたがって調製した。化合物を単離し、カラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH中1.5% 2M NH<sub>3</sub>)によって精製した(255 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 674 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> に関する計算値: 674.23。

30

40

#### 【0505】

##### 工程 7

[2-(4-{(2R)-2-[(3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)カルボニルアミノ]-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピペラジニル)フェニル]-N, N-ジメチルカルボキシアミドを、tert-ブチル 3-[N-((1R)-2-{4-[2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-フェニル]ピペラジニル}-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル)カルバモイル](3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを(工程6)(156 mg、0.23 mmol)、およびEtOAc中のHClの飽和溶液(5

50

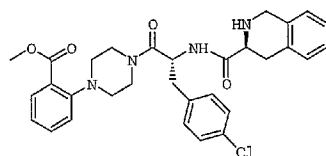
m L) を用いることによって、調製 X V I に記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を濾過によって、白色固体として単離し、プレパラティブ H P L C ( T F A 緩衝液) によって精製した ( 1 2 5 m g ) 。 M S ( E S I 、陽イオン)  $m/z$  : 5 7 4 ( M + H ) 。  $C_{32}H_{36}ClN_5O_3$  に関する計算値 : 5 7 3 . 2 5 。

【 0 5 0 6 】

( 実施例 7 2 )

【 0 5 0 7 】

【 化 1 3 4 】



10

【 0 5 0 8 】

メチル 2 - ( 4 - { ( 2 R ) - 2 - [ ( ( 3 S ) ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリル ) ) カルボニルアミノ ] - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパノイル } ピペラジニル ) ベンゾエート

表題化合物を、メチル 2 - { 4 - [ ( 2 R ) - 2 - ( { ( 3 S ) - 2 - [ ( t e r t - ブチル ) オキシカルボニル ] ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリル ) } カルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパノイル ] ピペラジニル } ベンゾエート ( 調製 X V I I ) ( 1 4 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) 、および E t O A c 中の H C l の飽和溶液 ( 5 m L ) を用いることによって、調製 X V I にて記述した手順にしたがって調製した。表題化合物を、濾過によって、白色固体として単離し、プレパラティブ H P L C によって精製した ( 6 2 m g ) 。 M S ( E S I 、陽イオン)  $m/z$  : 5 6 1 ( M + H ) 。  $C_{32}H_{33}ClN_4O_4$  に関する計算値 : 5 6 0 . 2 2 。

【 0 5 0 9 】

実施例 7 3 から 9 0

アミドライブラリーの並行合成 : 一般手順

1 8 個の 1 0 m シンチレーションバイアルに、P S - カルボジイミド樹脂 ( アルゴノート テクノロジーズ ( A r g o n a u t T e c h n o l o g i e s ) ) ( 1 m m o l / g ) ( 8 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l ) 、 H O A T ( アルドリッチ ( A l d r i c h ) ) ( 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) および  $CH_2Cl_2$  ( 3 m L ) 中の 2 - { 4 - [ ( 2 R ) - 2 - ( { ( 3 S ) - 2 - [ ( t e r t - ブチル ) オキシカルボニル ] ( 3 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリル ) } カルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパノイル ] - ピペラジニル } 安息香酸 ( 調製 X V I I I ) ( 4 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を加え、この反応混合液を室温にて 1 0 分間攪拌した。相当するアミン ( 0 . 0 5 m m o l ) を加え、バイアルを室温にて 1 2 時間振とうした。樹脂を濾過してのぞき、 $CH_2Cl_2$  にて洗浄し、溶液を i n v a c u o にて濃縮した。E t O A c 中の H C l の飽和溶液 ( 2 m L ) を加えた。室温にて 1 時間後、溶液を i n v a c u o にて濃縮し、産物をプレパラティブ H P L C ( T F A 緩衝液) によって精製して、望む産物の T F A 塩を産出した。

【 0 5 1 0 】

( 実施例 7 3 )

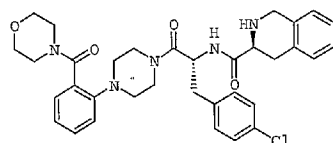
【 0 5 1 1 】

【 化 1 3 5 】

20

30

40



## 【0512】

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]ピペラジニル}-2-オキソエチル)((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

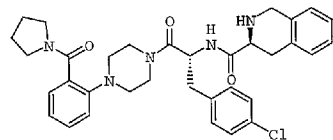
MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 616 (M+H)。C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl に関する計算値: 615. 26。

## 【0513】

(実施例74)

## 【0514】

## 【化136】



20

## 【0515】

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-(ピロリジニルカルボニル)フェニル]ピペラジニル}エチル)((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

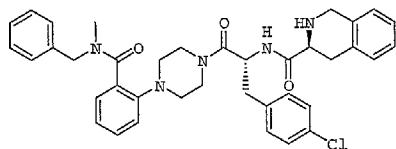
MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 600 (M+H)。C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 599. 27。

## 【0516】

(実施例75)

## 【0517】

## 【化137】



30

## 【0518】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[N-メチル-N-ベンジルカルバモイル]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル)((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 650 (M+H)。C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 649. 28。

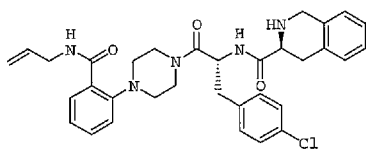
40

## 【0519】

(実施例76)

## 【0520】

## 【化138】



## 【0521】

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-{4-[2-(N-プロプ-2-エニルカルバモイル)フェニル]ピペラジニル}エチル)((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 586 (M+H)。C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 585.25。

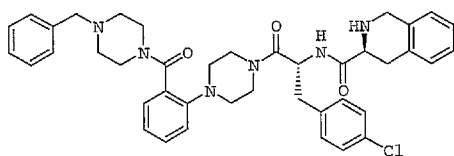
10

## 【0522】

(実施例77)

## 【0523】

## 【化139】



20

## 【0524】

N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-{[4-ベンジルピペラジニル]カルボニル}フェニル)ピペラジニル]エチル}((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

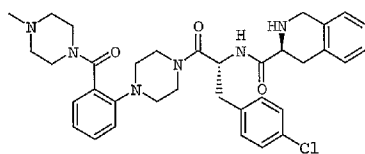
MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 705 (M+H)。C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 704.32。

## 【0525】

(実施例78)

## 【0526】

## 【化140】



30

## 【0527】

N-[ (1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[ (4-メチルピペラジニル)カルボニル]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル] ((3S)(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 629 (M+H)。C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 628.29。

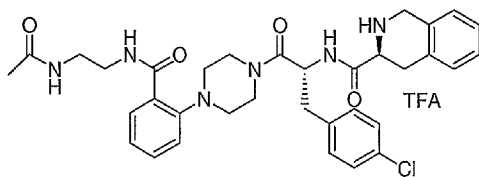
40

## 【0528】

(実施例79)

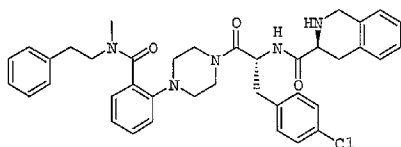
## 【0529】

## 【化141】



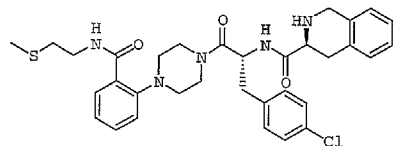
10

【化 1 4 2】



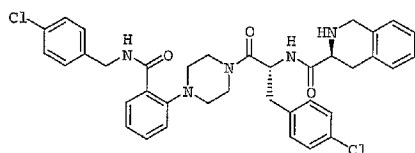
20

【化 1 4 3】



40

【化 1 4 4】



## 【0539】

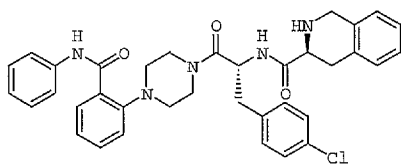
N-({(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-{N-[(4-クロロフェニル)メチル]カルバモイル}フェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル})-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 670 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 669.23。

(実施例83)

## 【0540】

## 【化145】



## 【0541】

N-((1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-[2-(N-フェニルカルバモイル)フェニル]ピペラジニル]エチル)-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

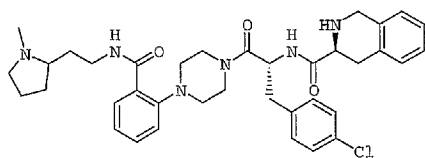
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 622 (M+H)。C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 621.25。

## 【0542】

(実施例84)

## 【0543】

## 【化146】



## 【0544】

N-({(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-{N-[(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]カルバモイル}フェニル)ピペラジニル]-2-オキソエチル})-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 657 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 656.32。

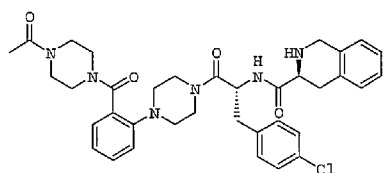
## 【0545】

(実施例85)

## 【0546】

## 【化147】





## 【0547】

N-[(1R)-2-(4-{2-[(4-アセチルピペラジニル)カルボニル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

10

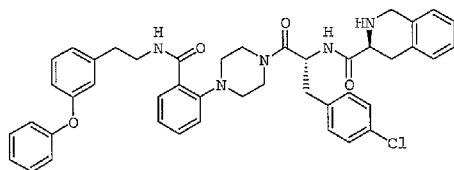
MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 657 (M+H)。C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 656.29。

## 【0548】

(実施例86)

## 【0549】

【化148】



20

## 【0550】

N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-{N-[2-(3-フェノキシフェニル)エチル]カルバモイル}フェニル)ピペラジニル]エチル}((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

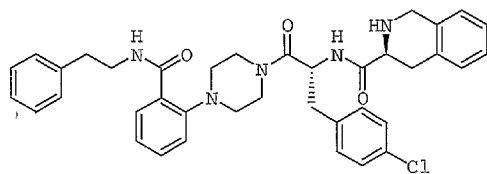
MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 742 (M+H)。C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 741.31。

## 【0551】

(実施例87)

## 【0552】

【化149】



30

## 【0553】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-{2-[N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]フェニル}ピペラジニル)エチル]-((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

MS(ESI、陽イオン)  $m/z$ : 650 (M+H)。C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 646.28。

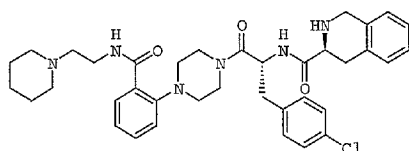
40

## 【0554】

(実施例88)

## 【0555】

【化150】



## 【0556】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-{2-[N-(2-ピペリジルエチル)カルバモイル]フェニル}ピペラジニル)エチル]-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 657 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 656.32。

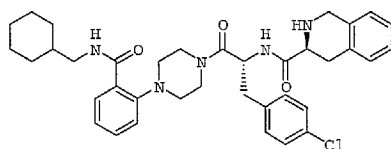
10

## 【0557】

(実施例89)

## 【0558】

## 【化151】



20

## 【0559】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[N-(シクロヘキシルメチル)カルバモイル]フェニル}ピペラジニル)-2-オキソエチル]-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

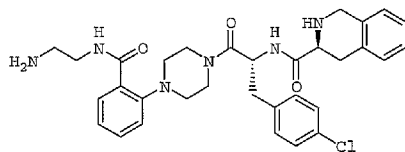
MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 642 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 641.31。

## 【0560】

(実施例90)

## 【0561】

## 【化152】



30

## 【0562】

N-[(1R)-2-(4-{2-[N-(2-アミノエチル)カルバモイル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 589 (M+H)。C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 588.26。

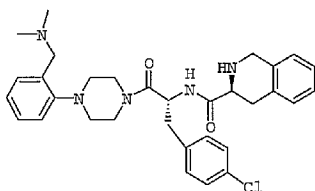
40

## 【0563】

(実施例91)

## 【0564】

## 【化153】



## 【0565】

N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル]-(3S)-(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

10

## 工程1

DMF (14 mL) 中の2-フルオロベンズアルデヒド (アルドリッチ (Aldrich)) (1 g、8.1 mmol) の溶液に、1-Boc-ピペラジン (ランカスター (Lancaster)) (2.3 g、12 mmol) を加えた。得られた溶液を、銅 (アルドリッチ ケミカル社 (Aldrich Chemical Company)) (50 mg、0.8 mmol) および  $K_2CO_3$  (アルドリッチ (Aldrich)) (5.1 g、37 mmol) で処理した。懸濁液を、150℃にて18時間、密封チューブ内で熱した。RTまで冷却した後、反応混合液を、EtOAcと食塩水の間で分液した。水層をEtOAcにて2回抽出し、EtOAc層を合わせ、水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。未精製産物をBiotage 40Mカラム (ヘキサン中12% EtOAc) 上で精製して、tert-ブチル 4-(2-ホルミルフェニル)ピペラジニルカルボキシレート (0.66 g) を黄色油として得た。MS m/z: 291 (M+H)。 $C_{16}H_{22}N_2O_3$  に関する計算値: 290.36。

20

## 【0566】

## 工程2

tert-ブチル 4-(2-ホルミルフェニル)ピペラジニルカルボキシレート (工程1) (0.6 g、2.1 mmol) に、 $ClCH_2CH_2Cl$  (15 mL) 中のジメチルアミン (アルドリッチ (Aldrich)) (THFの2.0 M溶液、1.6 mL、3.2 mmol) および  $NaBH(OAc)_3$  (アルドリッチ (Aldrich)) (0.66 g、3.2 mmol) を加えた。この反応液を室温にて2時間攪拌した。混合液を、 $CH_2Cl_2$  および飽和  $NaHCO_3$  間で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮して、tert-ブチル 4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニルカルボキシレート (0.68 g) を、黄色油として得た。MS m/z: 320 (M+H)。 $C_{18}H_{29}N_3O_2$  に関する計算値: 319.44。

30

## 【0567】

## 工程3

$CH_2Cl_2$  (12 mL) 中に溶解した tert-ブチル 4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-ピペラジニルカルボキシレート (工程2) (0.68 g、2.1 mmol) に、TFA (6 mL) を加えた。室温にて1時間、この反応液を攪拌した後、溶媒をin vacuoにて濃縮し、残余物を、 $CH_2Cl_2$  および飽和  $NaHCO_3$  間で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、水層を合わせて、 $CH_2Cl_2$  と30% MeOHの混合液で抽出した。有機層をあわせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮し、ジメチル [(2-ピペラジニルフェニル)メチル]アミンを、黄色油として得た (0.35 g)。MS m/z: 220 (M+H)。 $C_{13}H_{21}N_3$  に関する計算値: 219.33。

40

## 【0568】

## 工程4

(2R)-2-アミノ-1-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オンを、ジメチル [(2-ピペ

50

ラジニルフェニル) メチル] アミン (工程 3) (0.35 g、1.4 mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の Boc-p-Cl-D-Phe-OH (ペプテック社 (Peptech Corp.)) (0.53 g、1.8 mmol)、EDC (アルドリッチ ケミカル社 (Aldrich Chemical Company)) (0.37 g、1.9 mmol) および HOBt (HOAt の代わりに使用) (バッケム (Bachem)) (0.27 g、1.8 mmol) を用いて、調製 V にて記述した手順にしたがって調製した。調製 V にて記述したように調製した後、未精製化合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中に溶解し、TFA (5 mL) で処理した。室温にて 1 時間、反応液を攪拌した後、溶媒を in vacuo にて濃縮し、残余物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および NaHCO<sub>3</sub> 間で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、in vacuo にて濃縮して、(2 R)-2-アミノ-1-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オンを、黄色油として得た (0.53 g)。MS m/z: 401 (M+H)。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O に関する計算値: 400.94。

10

## 【0569】

## 工程 5

tert-ブチル 3-{N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル]カルバモイル} (3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-2-カルボキシレートを、(2R)-2-アミノ-1-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オン (0.34 g、0.85 mmol)、Boc-L-Tic-OH (ペプテック社 (Peptech Corp.)) (0.26 g、0.93 mmol)、EDC (0.2 g、1.0 mmol)、HOBt (HOAt の代わりに使用) (バッケム (Bachem)) (0.14 g、0.93 mmol) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) を用いて、調製 V にて記述した手順にしたがって調製した。未精製化合物を、Biota 40S カラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) 上で精製し、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル]カルバモイル} (3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-2-カルボキシレートを白色泡として得た (0.32 g)。MS m/z: 660 (M+H)。C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 660.25。

20

30

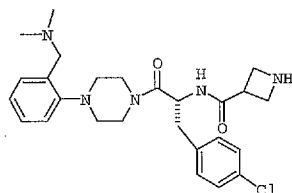
## 【0570】

## 工程 5

ジオキサン (0.5 mL) 中に溶解した、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル]カルバモイル} (3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-2-カルボキシレート (工程 5) (0.31 g、0.47 mmol) に、ジオキサン (1 mL) 中の 4N HCl を加えた。室温にて 6 時間攪拌した後、溶媒を in vacuo にて除去し、残余物をプレパラティブ HPLC (ウォーターズ キセテラ (Waters Xterra) C18 5 ミクロン 100×20 mm、6.0 分間、4.63 分間にわたる、H<sub>2</sub>O 中 10% から 80% CH<sub>3</sub>CN) によって精製して、N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキシエチル] (3S)-3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル) カルボキシアミド (TFA 塩) を、白色固体として得た (0.27 g)。MS m/z: 560 (M+H)。C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> に関する計算値: 559.27。解析、C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-2.5 TFA-0.1 H<sub>2</sub>O に関する計算値: C、52.47; H、4.84; N、8.27; Cl、4.19。結果: C、52.26; H、4.75; N、8.14; Cl、4.41。

40

【0571】  
 (実施例92)  
 【0572】  
 【化154】



10

【0573】  
 N-[(1R)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]アゼチジン-3-イルカルボキシアミド

#### 工程1

tert-ブチル 3-{N-[(1S)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]カルバモイル}アゼチジンカルボキシレートと、(2R)-2-アミノ-1-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オン(実施例91、工程4)(0.17g、0.42mmol)、Boc-アゼチジン(ペプテック社(Peptech Corp.))(0.094g、0.47mmol)、EDC(アルドリッチ(Aldrich))(0.097g、0.51mmol)、HOBT(HOATの代わりに使用)(バツケム)(0.071g、0.47mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)を用いることによって、調製Vにて記述した手順にしたがって調製した。未精製物を、Biota 40Sカラム(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=95:5)上で精製し、tert-ブチル 3-{N-[(1S)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]カルバモイル}アゼチジンカルボキシレートを白色固体として得た(0.15g)。MS m/z: 584 (M+H)。C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>に関する計算値: 584.15。

20

30

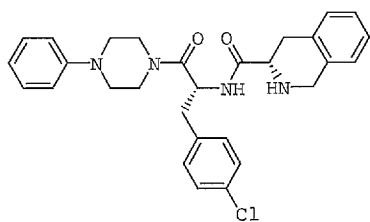
【0574】

#### 工程2

ジオキサン(0.2mL)中に溶解したtert-ブチル 3-(N-[(1S)-2-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピペラジニル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]カルバモイル}アゼチジンカルボキシレート(工程1)(0.12g、0.2mmol)に、ジオキサン(0.4mL)中の4NHClを加えた。室温にて6時間攪拌した後、溶媒をin vacuoにて濃縮し、残余物をプレパラティブHPLC(ウォーターズ キセテラ(Waters Xterra) C<sub>18</sub> 5ミクロン 100×20mm、6.0分間にわたる、H<sub>2</sub>O中10%から80%CH<sub>3</sub>CN)によって精製して、望む化合物のTFA塩を得た。MS m/z: 520 (M+HCl)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: 483.24。

40

【0575】  
 (実施例93)  
 【0576】  
 【化155】



## 【0577】

N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジニル)エチル}-(3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン)カルボキシアミド 10

## 工程1

調製XIXの合成に関する手順にしたがって、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジニル)エチル}-(tert-ブトキシ)-カルボキシアミドを、Boc-p-Cl-D-Phe-OH (380mg、1.3mmol) (ノバ バイオケム (Nova Biochem))、1-[3-(ジメチルアミノ)-プロピル]-3-エチルカルボジイミド メチオジド (770mg、2.6mmol) (アルドリッチ (Aldrich))、HOAT (180mg、1.30mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) および1-フェニルピペラジン (200μl、1.28mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) (570mg) より調製 20  
した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 444 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 442 (M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に関する計算値: 443.97。

## 【0578】

## 工程2

磁気攪拌子を備えた50mLの丸底フラスコ中の、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジニル)エチル}-(tert-ブトキシ)-カルボキシアミド (工程1) (573mg、1.30mmol) へ、25mLのHClで飽和したEtOAcを加え、この反応混合液を1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した。固体をさらにin vacuoにて乾燥させ、ついで磁気攪拌子を備えた50mLの丸底フラスコに加えた。DMF (10mL)、DIE 30  
A (110μl、0.631mmol) (アルドリッチ (Aldrich))、Boc-L-Tic-OH (90mg、0.68mmol) (ペプテック (Peptech))、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド メチオジド (396mg、1.33mmol)、およびHOAT (90mg、0.661mmol) を、反応フラスコに加えた。得られた溶液を、2時間攪拌し、ついで調製XIXにてのよう処理した。得られた未精製物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1:1 ヘキサン-EtOAc) にて精製し、tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジニル)エチル}カルバモイル) (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (130mg) を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 603 (M+H)、(ESI、陰イオン) m/z: 601 (M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>に関する計算値: 603.15。 40

## 【0579】

## 工程3

tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-フェニルピペラジニル)エチル}カルバモイル) (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程2) (127mg、0.211mmol) を、磁気攪拌子を備えた50mLの丸底フラスコ内で、10mLのHClにて飽和したEtOAcで処理した。得られた固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、in vacuoにて乾燥させて、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メ 50

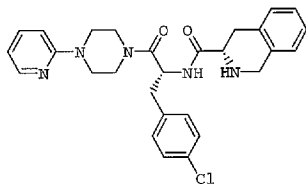
チル] - 2 - オキソ - 2 - (4 - フェニル - ピペラジニル) エチル} ((3S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミドを得た (40 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 503 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 501 (M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> に関する計算値: 502.21。

【0580】

(実施例94)

【0581】

【化156】



10

【0582】

N - {(1R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - {4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル} ((3S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミド

工程1

調製XIXに関する手順にしたがって、N - {(1R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル} (tert - ブトキシ) - カルボキシアミドを、Boc - p - Cl - D - Phe - OH (550 mg、1.8 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド メチオジド (1.1 g、3.80 mmol)、HOAT (260 mg、1.9 mmol)、DMF (15 mL)、および1 - (2 - ピペリジル) ピペラジン (280  $\mu$ l、1.8 mmol) (アルドリッチ (Aldrich)) より調製した。未精製物質を、in vacuoにて濃縮して、810 mgを得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 445 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 443 (M-H)。C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> に関する計算値: 444.95。

20

【0583】

工程2

tert - ブチル 3 - (N - {(1R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシレート、第一段階として、25 mLのHClにて飽和したEtOAc、および第二段階としてDIEA (240  $\mu$ l、1.38 mmol)、Boc - L - Tic - OH (340 mg、1.2 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド メチオジド (740 mg、2.5 mmol)、HOAT (184 mg、1.35 mmol) およびDMF (15 mL)を用いて、実施例93、工程2に関する手順にしたがって、N - {(1R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル} (tert - ブトキシ) - カルボキシアミド (工程1) (800 mg、1.80 mmol) より調製した。未精製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1:1、ヘキサン: EtOAc) によって精製して、表題化合物を得た (460 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 604 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 602 (M-H)。C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 604.14。

30

40

【0584】

工程3

N - {(1R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - {4 - (2 - ピリジル) ピペラジニル) エチル} ((3S) (3 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル)) カルボキシアミドを、tert - ブチル 3 - (N - {(1R) - 1 - [

50

(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-(2-ピリジル)ピペラジニル)エチル}カルバモイル)(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(工程2)(450mg、0.745mmol)および10mLのHCl飽和EtOAcを用いて、調製XVIに関して使用した手順にしたがって調製した。得られた固体を、プレパラティブHPLC(AcOH緩衝液)によって精製し、凍結乾燥して、酢酸塩を得た(410mg)。質量分析、 $m/z$ :504(M+H)、(ESI、陰イオン) $m/z$ :502(M-H)。C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値:503.21。解析、C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値:C、63.88;H、6.08;N、12.42。結果:C、63.66;H、6.02;N、12.64。

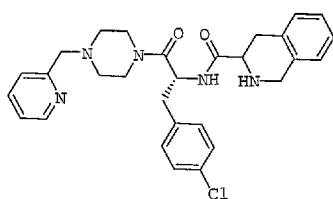
10

【0585】

(実施例95)

【0586】

【化157】



20

【0587】

N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル]エチル}-3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルカルボキシアミド

工程1

調製XIXに関する手順にしたがって、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル]エチル}(tert-ブトキシ)カルボキシアミドを、(2-ピリジルメチル)ピペラジン(650mg、3.7mmol)(アレイ(Array))、Boc-p-Cl-D-Phen-OH(1.1g、3.7mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(2.2g、7.2mmol)、HOAT(560mg、4.10mmol)およびDMF(15mL)(730mg)より調製した。MS(ESI、陽イオン) $m/z$ :459(M+H)、(ESI、陰イオン) $m/z$ :457(M-H)。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に関する計算値:458.98。

30

【0588】

工程2

tert-ブチル 3-(N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル]エチル}カルバモイル)-(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、第一段階として、25mLのHCl飽和EtOAc、ついで第二段階としてDIEA(1000μl、0.574mmol)、Boc-L-Tic-OH(82mg、0.296mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(101mg、0.340mmol)、およびHOAT(50mg、0.367mmol)を用いて、実施例93、工程2に関する手順にしたがって、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル]エチル}(tert-ブトキシ)カルボキシアミド(工程1)(270mg、0.58mmol)より調製した(139mg)。MS(ESI、陽イオン) $m/z$ :618(M+H)、(ESI、陰イオン) $m/z$ :616(M-H)。C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>に関する計算値:618.17。

40

【0589】

50



## 工程 3

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル)エチル]-3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルカルボキシアミドを、tert-ブチル 3-(N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジルメチル)ピペラジニル)エチル]カルバモイル)(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(工程2)(140mg、0.230mmol)から、調製XVIに関する手順にしたがって調製した。未精製物を、プレパラティブHPLC(TFA緩衝液)によって精製し、望む産物を、TFA塩として得た(20mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 518(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 516(M-H)。C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: 517.22。

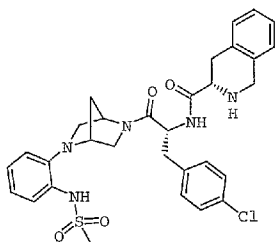
10

【0590】

(実施例96)

【0591】

【化158】



20

【0592】

N-[ (1R)-2-(2, 5-ジアザ-5-{2-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]-(3S)-(3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)カルボキシアミド

## 工程 1

2, 5-ジアザ-2-(2-ニトロフェニル)-5-ベンジルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンを2-フルオロニトロベンゼン(860μl、8.2mmol)、DIEA(5.3mL、30mmol)および(1S、4S)-2-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンジヒドロプロマイド(3.0g、8.6mmol)(アルドリッチ(Aldrich))およびDMF(100mL)を用いて、調製Iaに関する手順にしたがって調製した。未精製物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、2:1ヘキサン:EtOAc)によって精製して、685mgを得た。MS(ESI、陽イオン)m/z: 310(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 308(M-H)。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: 309.36。

30

【0593】

## 工程 2

2-[2, 5-ジアザ-5-ベンジルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]フェニルアミンを、2, 5-ジアザ-2-(2-ニトロフェニル)-5-ベンジルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン(工程1)(690mg、2.2mmol)およびSnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(2.2g、9.8mmol)を用いて、調製IIに関する手順にしたがって調製した。MS(ESI、陽イオン)m/z: 280(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 278(M-H)。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>に関する計算値: 279.38。

40

【0594】

## 工程 3

{2-[2, 5-ジアザ-5-ベンジルビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル]フェニル}-(メチルスルホニル)アミンを、塩化メタンスルホニル(190μl、2.46mmol)およびピリジン(220μl、2.72mmol)を用いて、調製IIIに關

50

する手順にしたがって、2-〔2, 5-ジアザ-5-ベンジルビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕フェニルアミン（工程2）（690mg、2. 5mmol）より調製した。未精製混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中3% MeOH）によって精製し、望むスルホンアミドを得た（533mg）。MS（ESI、陽イオン）m/z：358（M+H）、（ESI、陰イオン）m/z：356（M-H）。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値：357. 47。

【0595】

工程4

〔2-（2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル）フェニル〕（メチルスルホニル）アミン（180mg）を、〔2-〔2, 5-ジアザ-5-ベンジルビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕フェニル〕-（メチルスルホニル）アミン（工程3）（530mg、1. 5mmol）、10% Pd/C（450mg）およびHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>（520mg、8. 30mmol）を用いて、調製IVに関する手順にしたがって調製した。MS（ESI、陽イオン）m/z：268（M+H）、（ESI、陰イオン）m/z：266（M-H）。C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値：267. 10。

【0596】

工程5

N-〔（1R）-2-（2, 5-ジアザ-5-〔2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1-〔（4-クロロフェニル）メチル〕-2-オキソエチル〕（tert-ブトキシ）カルボキシアミドを、〔2-（2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル）フェニル〕（メチルスルホニル）アミン（工程4）（176mg、0. 658mmol）、p-Cl-D-Ph-e-OH（210mg、0. 700mmol）、1-（3-ジメチルアミノ-プロピル）-3-エチルカルボジイミド メチオジド（351mg、1. 181mmol）およびHOAT（92mg、0. 676mmol）を用いて、調製XIXに関する手順にしたがって調製した。未精製物を、in vacuoにて濃縮して、369mgを得、次の工程にてのように使用した。MS（ESI、陽イオン）m/z：549（M+H）、（ESI、陰イオン）m/z：547（M-H）。C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sに関する計算値：549. 08。

【0597】

工程6

N-〔（1R）-2-（2, 5-ジアザ-5-〔2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1-〔（4-クロロフェニル）-メチル〕-2-オキソエチル〕（tert-ブトキシ）カルボキシアミド（工程5）（369mg、0. 672mmol）を、調製XVIに記述したように、EtOAc中の飽和HClにて処理した。得られた未精製物質を、EtOAcにて希釈し、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、in vacuoにて濃縮した。この物質を用いて、Boc-L-Tic-OH（194mg、0. 699mmol）、HOAT（94mg、0. 691mmol）、1-（3-ジメチルアミノ-プロピル）-3-エチルカルボジイミド メチオジド（415mg、1. 396mmol）およびDMF（5mL）より、調製XIXに関する手順にしたがって、tert-ブチル 3-〔N-〔（1R）-2-（2, 5-ジアザ-5-〔2-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1-〔（4-クロロフェニル）メチル〕-2-オキソエチル〕カルバモイル〕（3S）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート調製した。未精製物を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中20% EtOAc）によって精製し、望む化合物を得た（250mg）。MS（ESI、陽イオン）m/z：708（M+H）、（ESI、陰イオン）m/z：706（M-H）。C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Sに関する計算値：708. 27。

【0598】

10

20

30

40

50

## 工程 7

N-[(1R)-2-(2,5-ジアザ-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミドを、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-2-(2,5-ジアザ-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソエチル]カルバモイル}((3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(工程6)(250mg、0.35mmol))より、調製XVIに関する手順にしたがって調製した。未精製物を、プレパラティブHPLC(TFA緩衝液)によって精製し、望む化合物をTFA塩として得た(50mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 608(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 606(M-H)。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値: 607.20。解析、C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-1.5C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>Oに関する計算値: C、51.23; H、4.74; N、8.78; Cl、4.45。結果: C、50.96; H、4.56; N、8.57; Cl、4.46。

10

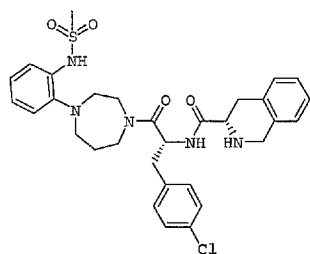
【0599】

(実施例97)

【0600】

【化159】

20



【0601】

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}(1,4-ジアザペルヒドロエピニル))-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミド

30

## 工程 1

磁気攪拌子を備える500mLの丸底フラスコに、ホモピペラジン(8.315g、83mmol)(アルドリッチ(Alrich))およびDMF(200mL)を加えた。この溶液を、45℃油浴内で熱し、2-フルオロニトロベンゼン(1.8mL、17mmol)を5分間かけて加えた。この反応液を16時間攪拌し、400mLのEtOAcにて希釈し、1N NaOH(2×300mL)にて洗浄した。有機層をin vacuoにて濃縮し、1-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジアザペルヒドロエピンを得た(3.8g)。MS(ESI、陽イオン)m/z: 222(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z: 220(M-H)。C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に関する計算値: 221.26。

40

【0602】

## 工程 2

1-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジアザペルヒドロエピン(工程1)(1.7g、7.8mmol)を、p-Cl-D-Ph-OH(2.4g、7.8mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド(4.82g、16.2mmol)、HOAT(1.09g、7.99mmol)、およびDMF(50mL)を用いて、調製XIXに関する手順にしたがって処理して、N-{(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ニトロフェニル)(1,4-ジ

50

アザーペルヒドロエピニル) ] - 2 - オキソエチル} (tert-ブトキシ) - カルボキシアミドを得た。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 503 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 501 (M-H)。C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> に関する計算値: 502.99。

## 【0603】

## 工程 3

N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [4 - (2-ニトロフェニル) (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ] - 2 - オキソエチル} (tert-ブトキシ) カルボキシアミド (工程 2) (1. 37 g、2. 72 mmol) を、調製 XVI にて記述したように、HCl にて飽和した EtOAc にて処理した。得られた未精製物質を、EtOAc にて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液にて洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、in vacuo にて濃縮した。この物質を用い、Boc-L-Tic-OH (790 mg、2. 85 mmol)、HOAT (385 mg、2. 83 mmol) および 1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド メチオジド (1. 695 g、5. 70 mmol) を用いて、調製 XIX に関する手順にしたがって、tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) - メチル] - 2 - [4 - (2-ニトロフェニル) (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ] - 2 - オキソエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを調製した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、2:1 ヘキサン: EtOAc) によって精製し、望む物質を得た (1. 2 g)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 662 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 660 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> に関する計算値: 662. 17。

## 【0604】

## 工程 4

tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 2 - [4 - (2-アミノフェニル) (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ] - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、調製 II に関する手順にしたがって、tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [4 - (2-ニトロフェニル) (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ] - 2 - オキソエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程 3) (1. 2 g、1. 8 mmol) および SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (1. 6 g、7. 2 mmol) より調製した。未精製物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 20% EtOAc) によって精製し、望む物質を得た (590 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 632 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 630 (M-H)。C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値: 632. 19。

## 【0605】

## 工程 5

tert-ブチル 3 - {N - [ (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - {2 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ) - 2 - オキソエチル] カルバモイル} (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートを、tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 2 - [4 - (2-アミノフェニル) (1, 4-ジアザペルヒドロエピニル) ] - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソエチル} カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (工程 4) (390 mg、0. 61 mmol)、塩化メタンスルホニル (52 μl、0. 67 mmol) およびピリジン (60 μl、0. 74 mmol) を用いて、調製 III に関する手順にしたがって調製した。未精製物を単離した (400 mg)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 710 (M+H)、(ESI、陰イオン)  $m/z$ : 708 (M-H)。C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> に関する計算値: 710. 28。

10

20

30

40

50

## 【0606】

## 工程6

N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}(1,4-ジアザペルヒドロエピニル))-2-オキソエチル]((3S)(3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル))カルボキシアミドを、調製XVIに関する手順にしたがって、tert-ブチル 3-{N-[(1R)-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}(1,4-ジアザペルヒドロエピニル))-2-オキソエチル]カルバモイル}(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(工程5)(400mg、0.56mmol)より調製した。未精製産物を、プレパラティブHPLCによって精製して、望む物質を酢酸塩として得た(7mg)。MS(ESI、陽イオン)m/z:610(M+H)、(ESI、陰イオン)m/z:608(M-H)。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値:609.22。

10

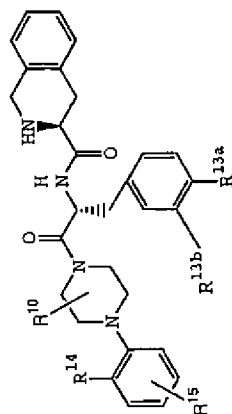
## 【0607】

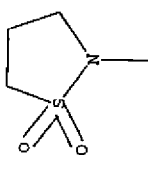
本発明に含まれる他の化合物を、以下の表1から8に列記する。

## 【0608】

## 【表1】

表 1



#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
98.	メチルスルホニルアミノ	H	H	Cl	H
99.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> ) アミノメチル	H	H	Cl	H
100.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> ) アミノメチル	H	H	Br	H
101.	N, N-ジ (CypCH <sub>2</sub> ) アミノメチル	H	H	Cl	H
102.	N-(メチルスルホニル) -N-(アミノエチル) アミノ	H	H	Cl	Cl
103.	メチルスルホニルアミノ	H	3-cypCH <sub>2</sub> NHC=OCH <sub>2</sub> -	Cl	H
104.	2-ピリジルカルボニルアミノ	H	H	Cl	H
105.	ベンジルアミノカルボニル	H	H	Cl	H
106.		H	H	Cl	H
107.	N-メチル-N-メチルカルボニルアミノ	H	H	Cl	H
108.	N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ	H	H	Cl	H

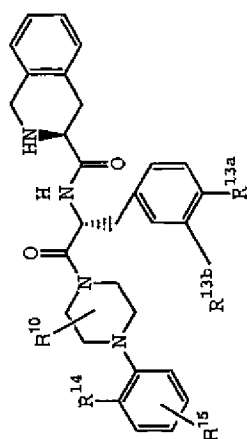
10

20

30

40

表 1 (続き)

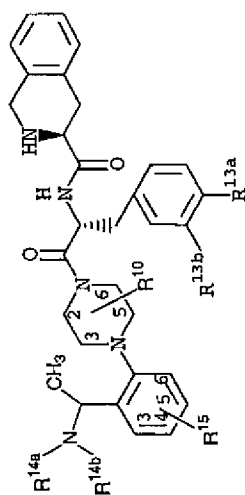


#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
109.	メチルスルホニルアミノ	H	3-NH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC=OCH <sub>2</sub> -	Cl	H
110.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )アミノメチル	H	H	Cl	H
111.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	F	H	Cl	H
112.	N-(フェニルプロピル)-N-(MeSO <sub>2</sub> )アミノ	H	H	Cl	H
113.	メチルスルホニルアミノ	4-CF <sub>3</sub>	H	Cl	H
114.	メチルカルボニル	H	H	Cl	H
115.	CH <sub>3</sub> C=ONH	H	H	Cl	H
116.	MeSO <sub>2</sub> NH-	H	3-フェニル(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC=OCH <sub>2</sub> -	Cl	H
117.	メトキシ	H	H	Cl	H
118.	アミノ	H	H	Cl	H

#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
119.	シクロプロピルメチル	メチル	H	H	Cl	H
120.	シクロプロピルメチル	H	H	H	Cl	H
121.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H
122.	イソブチル	メチル	H	H	Cl	H
123.	プロピル	メチル	H	H	Cl	H
124.	メチルスルホニル	メチル	H	H	Cl	H
125.	エチル	メチル	H	H	Cl	H
126.	エトキシカルボニルシクロプロピルメチル	メチル	H	H	Cl	H
127.	イソペンチル	メチル	H	H	Cl	H
128.	4-メチルカルボニルアミノベンジル	メチル	H	H	Cl	H
129.	メチル	H	4-Br	H	Cl	H
130.	メチル	メチル	H	H	Cl	H



表 2 (続き)



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
131.	3-チエニルメチル	メチル	H	H	Cl	H
132.	ベンジルオキシエチル	メチル	H	H	Cl	H
133.	2-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H
134.	メチル	H	H	H	Cl	H
135.	4-ピリジルメチル	メチル	H	H	Cl	H
136.	2-ピロリジニルメチル	メチル	H	H	Cl	H
137.	3-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H
138.	ベンジル	メチル	H	H	Cl	H
139.	アミノエチル	メチル	H	H	Cl	H
140.	4-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H
141.	シクロヘキシルメチル	メチル	H	H	Cl	H
142.	2-アミノプロピル	メチル	H	H	Cl	H

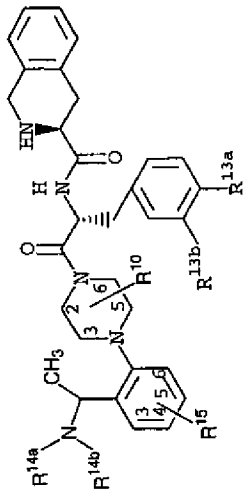
10

20

30

40

表 2 (続き)



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
143.	メチルアミノ	メチル	H	H	Cl	H
144.	3-シアノベンジル	メチル	H	H	Cl	H
145.	イソプロピル	メチル	H	H	Cl	H
146.	CypCH <sub>2</sub> -	メチルカルボニル	H	H	Cl	H
147.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H

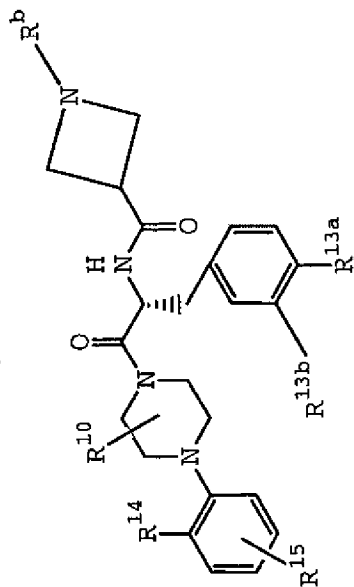
10

20

30

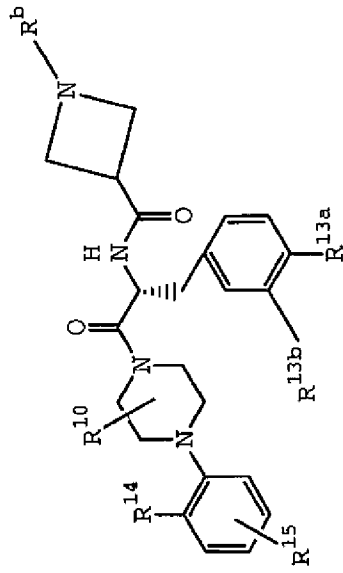
40

表 3



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
148.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	イソブチル
149.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
150.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	-CH <sub>2</sub> cyp
151.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	ブチル
152.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	ペンチル
153.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	-CH <sub>2</sub> chxI
154.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	エチル
155.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	メチル
156.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )	N-(CypCH <sub>2</sub> )	≡	H	Cl	イソプロピル

表 3 (続き)



#	$R^{14}$	$R^{10}$	$R^{16}$	$R^{13a}$	$R^{13b}$	$R^b$
157.	$N-(CH_3SO_2)-N-(CypCH_2)A\equiv N$	H	H	Cl	H	ベンジル
158.	$N-(CH_3SO_2)A\equiv N$	H	H	Cl	H	H
159.	$N-(CH_3SO_2)-N-(CypCH_2)A\equiv N$	H	H	Cl	H	プロピル
160.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イル- $CH_2-$	H	H	Cl	H	H
161.	$N-(CypCH_2)-N-プロピルA\equiv NCH_2-$	H	H	Cl	H	Boc
162.	$N-(CypCH_2)-N-プロピルA\equiv NCH_2-$	H	H	Cl	H	H
163.	1-イミダゾリル $CH_2-$	H	H	Cl	H	H
164.	1-テトラゾリル $CH_2-$	H	H	Cl	H	H
165.	2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル	H	H	Cl	H	H
166.	2-オキシ-ピロリジン-1-イルメチル	H	H	Cl	H	H
167.	2-オキシ-ピロリジン-5-イルメチル	H	H	Cl	H	イソプロピル
168.	2-オキシ-ピロリジン-1-イルメチル	H	H	Cl	H	エチル

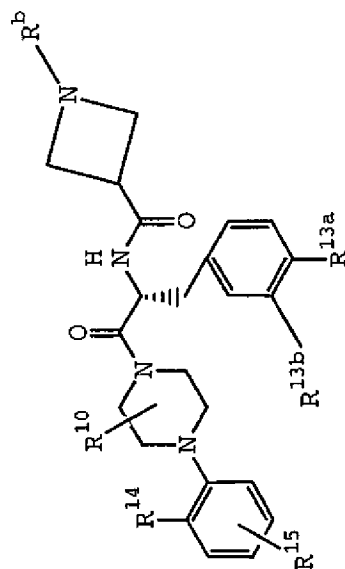
10

20

30

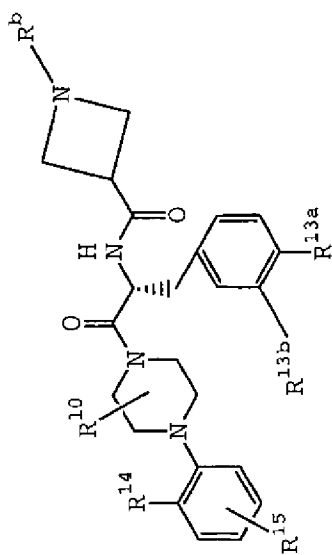
40

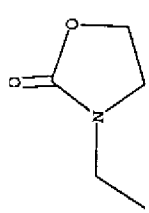
表3 (続表)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
169.	2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
170.	2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
171.	8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イルメチル	H	H	Cl	H	H
172.	8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イルメチル	H	H	Cl	H	イソプロピル
173.	8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イルメチル	H	H	Cl	H	エチル
174.	8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イルメチル	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
175.	8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イルメチル	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
176.	フェノキシメチル	H	H	Cl	H	H
177.	1-メチルピペラジン-4-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
178.	2, 6-ジメチルピペラジン-1-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
179.	3-ピリジルオキシメチル	H	H	Cl	H	H
180.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	イソプロピル

表 3 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
181.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
182.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
183.	1, 2, 4-トリアゾール-2-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
184.	ピリジル-2-オン-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
185.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	インブチル
186.	4-モルホリノCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
187.	2-CH <sub>3</sub> -イミダゾール-1-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
188.		H	H	Cl	H	H
189.	2-プロピルイミダゾール-1-イル-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
190.	1-ピペリジルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H

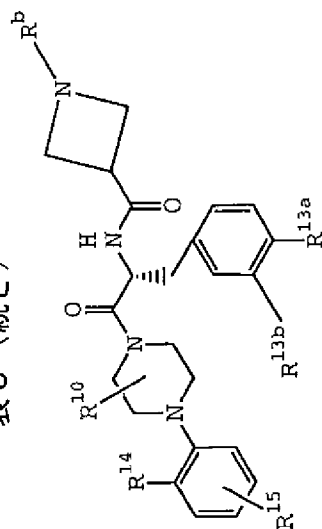
10

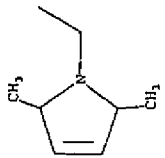
20

30

40

表 3 (続き)



#	$R^{14}$	$R^{10}$	$R^{15}$	$R^{13a}$	$R^{13b}$	$R^b$
191.	1-ピロリジニル $CH_2-$	H	H	Cl	H	H
192.	N-( $MeSO_2$ )-N-(Cyp $CH_2$ )アミノメチル	H	H	Cl	H	H
193.	2-イソプロピルイミダゾール-1-イル $CH_2-$	H	H	Cl	H	H
194.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イル $CH_2-$	H	H	Cl	H	$-CH_2C(CH_3)_3$
195.		H	H	Cl	H	H
196.		H	H	Cl	H	H
197.	1, 2, 3-トリアゾール-2-イル $CH_2-$	H	H	Cl	H	chxl

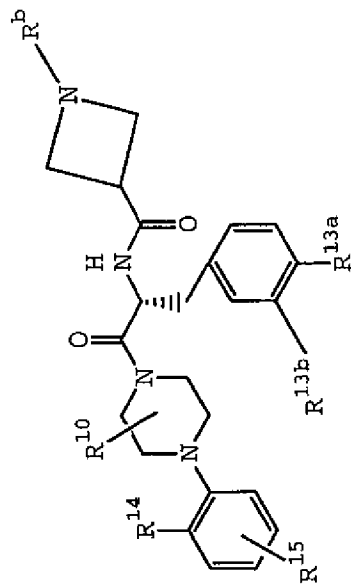
10

20

30

40

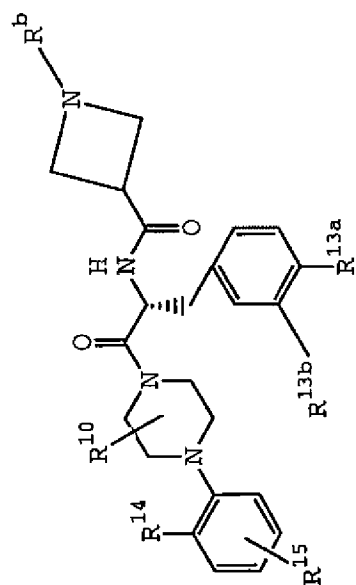
表 3 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
198.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	シクロヘプチル
199.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	モルホリノ
200.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	2-(エチル) プチル
201.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	chl
202.	1-ピラゾリル-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
203.	1-ピラゾリル-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	エチル
204.	1-ピラゾリル-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
205.	1-ピラゾリル-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	イソプロピル
206.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	イソプロピル
207.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	イソブチル
208.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	エチル
209.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピル	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>



表 3 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
210.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルCH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	イソブチル
211.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	イソブチル
212.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
213.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> cyp
214.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	ブチル
215.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	ペンチル
216.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> chxi
217.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	エチル
218.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	メチル
219.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	イソプロピル
220.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	H	Br	H	H
221.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )	H	H	Cl	H	シクロペンチル

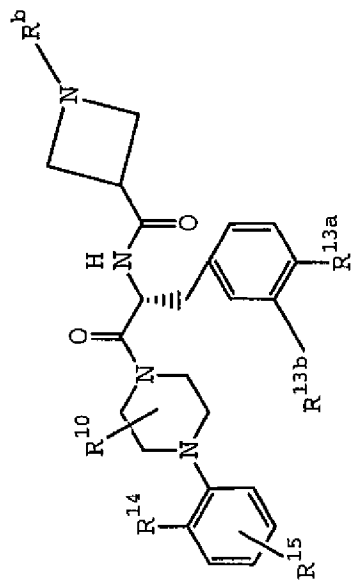
10

20

30

40

表 3 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
222.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )ア≡ノ-	H	H	Cl	H	2-ブチル
223.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	エチル
224.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルCH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
225.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルア≡ノCH <sub>2</sub> -	H	H	Br	H	Boc
226.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルア≡ノCH <sub>2</sub> -	H	H	Br	H	H
227.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルア≡ノCH <sub>2</sub> -	H	4-F	Cl	H	H

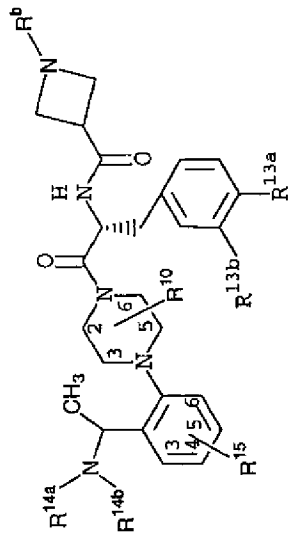
10

20

30

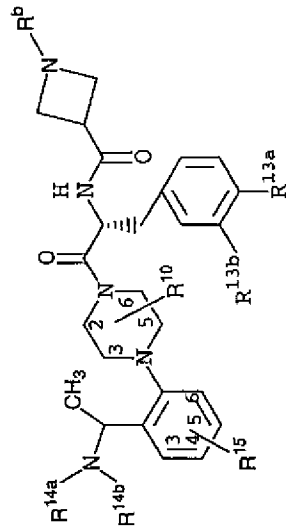
40

表 4



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
228.	シクロプロピルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
229.	シクロプロピルメチル	H	H	H	Cl	H	H
230.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub>
231.	イソブチル	メチル	H	H	Cl	H	H
232.	プロピル	メチル	H	H	Cl	H	H
233.	メチルスルホニル	メチル	H	H	Cl	H	H
234.	エチル	メチル	H	H	Cl	H	H
235.	エトキシカルボニルシクロプロピルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
236.	イソペンチル	メチル	H	H	Cl	H	H
237.	4-メチルカルボニルアミノベンジル	メチル	H	H	Cl	H	H
238.	メチル	H	4-B r	H	Cl	H	H
239.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H	イソブチル

表 4 (続き)



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
240.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H	エチル
241.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H	H
242.	メチルカルボニル	メチル	H	H	Cl	H	イソプロピル
243.	シクロヘキシルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
244.	メチル	メチル	H	H	Cl	H	H

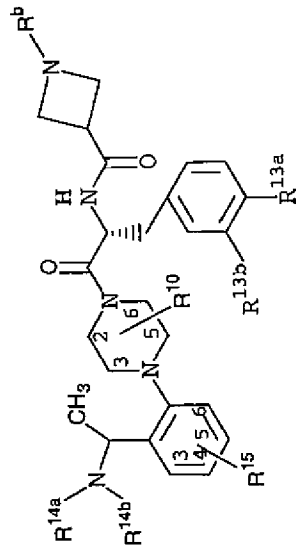
10

20

30

40

表 4 (続き)



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
245.	3-チエニルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
246.	ベンジルオキシエチル	メチル	H	H	Cl	H	H
247.	2-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H	H
248.	メチル	H	H	H	Cl	H	H
249.	4-ピリジルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
250.	2-ピロリジニルメチル	メチル	H	H	Cl	H	H
251.	3-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H	H
252.	ベンジル	メチル	H	H	Cl	H	H
253.	アミノエチル	メチル	H	H	Cl	H	H
254.	4-メトキシベンジル	メチル	H	H	Cl	H	H

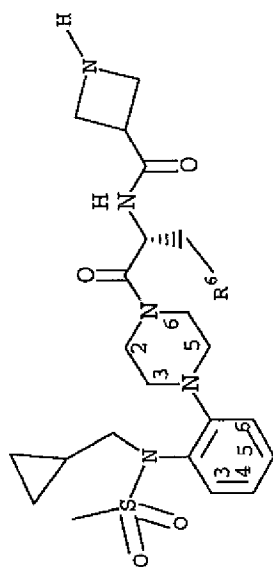
10

20

30

40

表 5



#	R <sup>6</sup>
255.	4-プロモフェニル
256.	2-ナフチル
257.	1, 4-ピフェニル
258.	1-ナフチル
259.	3, 4-ジクロロフェニル
260.	4-メトキシフェニル
261.	4-ヨードフェニル
262.	3-クロロフェニル
263.	4-トリフルオロメチルフェニル
264.	3-ピリジル

【 0 6 1 3 】

【 表 6 】

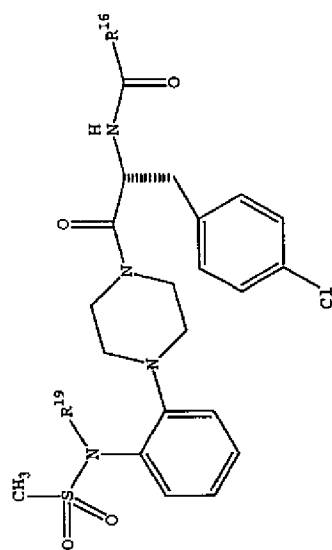
10

20

30

40

表 6

# R<sup>19</sup>R<sup>16</sup>

265.	-CH <sub>2</sub> cyp	6-キノリル
266.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(ベンジルオキシ) フェニル
267.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
268.	-CH <sub>2</sub> cyp	3, 4-ジメトキシフェニル
269.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(フェノキシ) フェニル
270.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
271.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-ピペリジル
272.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-フルオロフェニル
273.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(1-ピロリル) フェニル
274.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-メトキシインドール-2-イル
275.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-キノリル

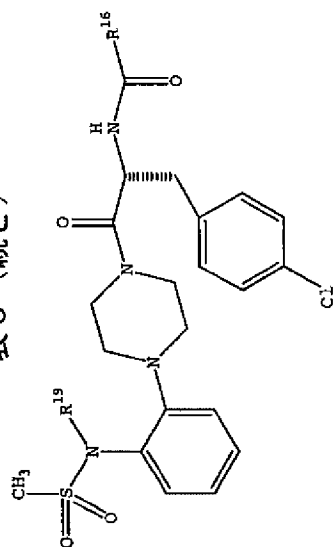
40

30

20

10

表 6 (続き)



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
276.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-シアノフェニル
277.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(1-イソブチル) ピペリジル
278.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(1-エチル) ピペリジル
279.	プロピル	3-フルオロフェニル-CH <sub>2</sub> -
280.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-メトキシフェニル
281.	プロピル	2-CF <sub>3</sub> -フェニル-CH <sub>2</sub> -
282.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-メチルチオフェニル
283.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH(CH <sub>3</sub> ) フェニル
284.	-CH <sub>2</sub> cyp	3, 4-ジメトキシフェニル-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
285.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-フルオロフェニル
286.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-ピリジル

10

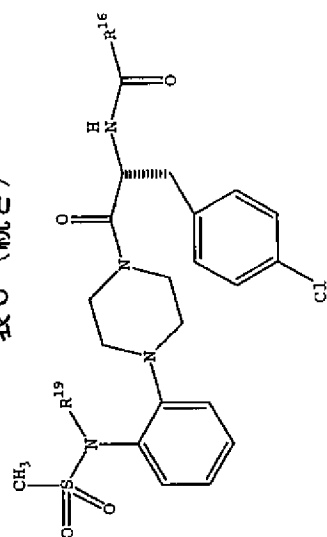
20

30

40



表6 (続き)



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
287.	-CH <sub>2</sub> cyp	4- (1-メチル) ピペリジル
288.	-CH <sub>2</sub> cyp	3- (アミノメチル) フェニル
289.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-メチルチオ ピリド-3-イル
290.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-アミノchxl
291.	-CH <sub>2</sub> cyp	(1-フェニル) アミノメチル
292.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-テトラヒドロフランニル
293.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-チエニル
294.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-インドリル
295.	-CH <sub>2</sub> cyp	シクロヘキシル
296.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-アミノエチル
297.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-ピペリジル

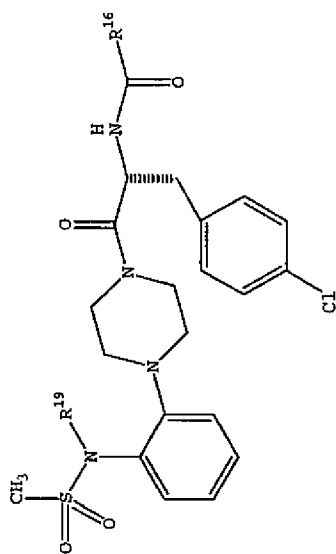
10

20

30

40

表 6 (続き)

# R<sup>19</sup>R<sup>16</sup>

298. -CH<sub>2</sub>cyp  
 299. -CH<sub>2</sub>cyp  
 300. -CH<sub>2</sub>cyp  
 301. プロピル  
 302. プロピル  
 303. -CH<sub>2</sub>cyp  
 304. -CH<sub>2</sub>cyp  
 305. -CH<sub>2</sub>cyp  
 306. -CH<sub>2</sub>cyp  
 307. -CH<sub>2</sub>cyp  
 308. -CH<sub>2</sub>cyp

フェニル  
 4-クロロフェニル  
 2-(4-ピリジル) オキサゾリル  
 3-フルオロフェニル  
 2-フルオロフェニル  
 2-ナフチル  
 3-インドル  
 3-ピリジル  
 3-イソキノリル  
 1-メチルシクロプロピル  
 2-クロロフェニル

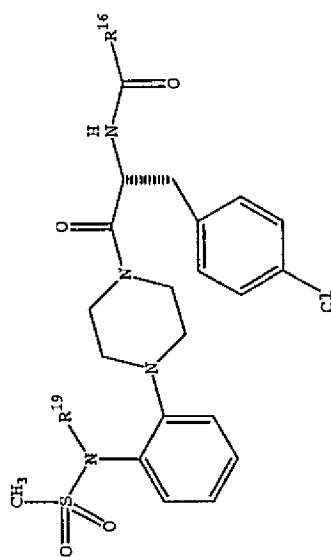
40

30

20

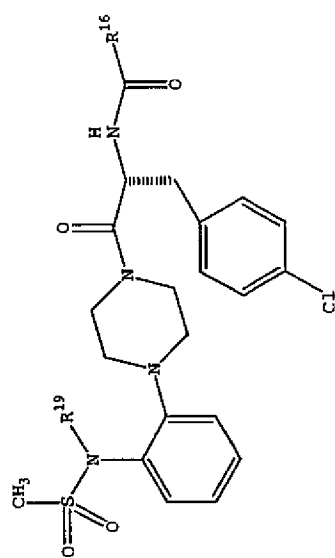
10

表 6 (続き)

# R<sup>19</sup>R<sup>16</sup>

309.	-CH <sub>2</sub> cyp	フェニル (1-アミノ) エチル
310.	-CH <sub>2</sub> cyp	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)
311.	-CH <sub>2</sub> cyp	フェニル-HC≡C (CH <sub>3</sub> ) -
312.	-CH <sub>2</sub> cyp	イソプロピル
313.	-CH <sub>2</sub> cyp	フェニル-CH (CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> -
314.	-CH <sub>2</sub> cyp	フェニル (1-ヒドロキシ) エチル
315.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-インドリルエチル
316.	プロピル	2-フルオロフェニルエチル
317.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-フェノキシプロピル
318.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> C (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
319.	プロピル	1- (4-フルオロナフチル)

表6 (続き)



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
320.	H	4-アミノノクチル
321.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-ベンゾチエニル
322.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(1-メチルインドリル)
323.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-(4-クロロ-1,3-ジメチル)ピリジルピラゾリル
324.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-インダニルCH <sub>2</sub> -
325.	H	3-アミノシクロペンチル-
326.	H	5-インドリル
327.	-CH <sub>2</sub> cyp	フェニル(1-メチルアミノ)エチル
328.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-インドリルCH <sub>2</sub> -
329.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(7-ピリジル)オキサゾリル

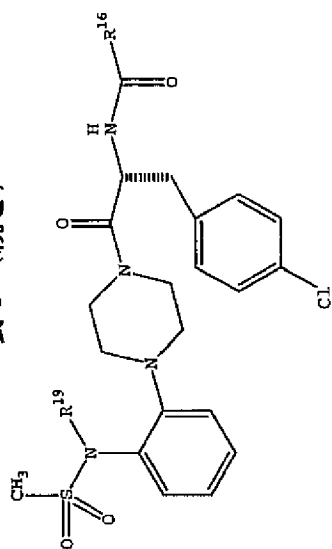
10

20

30

40

表 6 (続き)



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
330.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-ベンゾキザゾリル
331.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-メトキシフェニル
332.	-CH <sub>2</sub> cyp	3- (フェノキシ) フェニル
333.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-ベンゾフラン
334.	H	3-ピリジルエチル
335.	H	1-メチル-5-ピリジル-2-オキソ-ピロリジン-4-イル
336.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-ジメチルアミノフェニル-CH <sub>2</sub> -
337.	プロピル	(2, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル) エチル
338.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-メチル-3-インドル
339.	-CH <sub>2</sub> cyp	1- (ベンジルアミノ) エチル
340.	H	2- (4-ピリジルオキサゾリル)

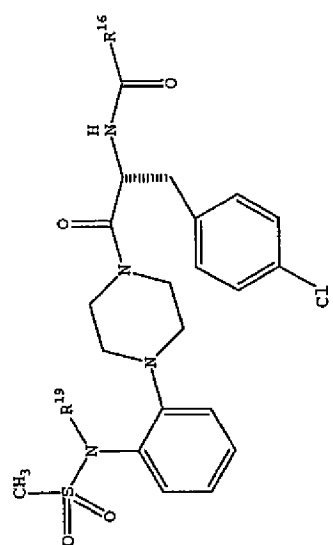
10

20

30

40

表 6 (続き)



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
342.	プロピル	4-ピペリジル
343.	CypCH <sub>2</sub> -	4-エトキシカルボニルピペリジ-1-イル
344.	CypCH <sub>2</sub> -	1-ピペラジニル
345.	CypCH <sub>2</sub> -	4-Boc-ピペリジ-1-イル
346.	プロピル	3-CF <sub>3</sub> -フェニル
347.	プロピル	4-CF <sub>3</sub> -フェニル
348.	CypCH <sub>2</sub> -	3-CF <sub>3</sub> -フェニル
349.	CypCH <sub>2</sub> -	4-CF <sub>3</sub> -フェニル
350.	プロピル	4-フルオロフェニル
351.	プロピル	2-ナフチル

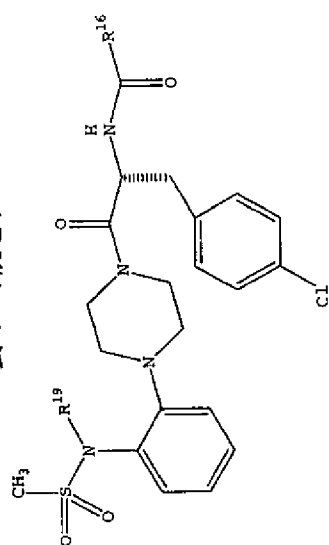
10

20

30

40

表 6 (続き)

R<sup>16</sup>R<sup>19</sup>

#

352. プロピル

353. プロピル

354. プロピル

355. CypCH<sub>2</sub>-356. CypCH<sub>2</sub>-

フェニル

3-ピリジル

4-ピリジル

4-ピリジル

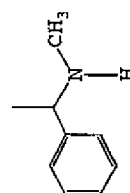
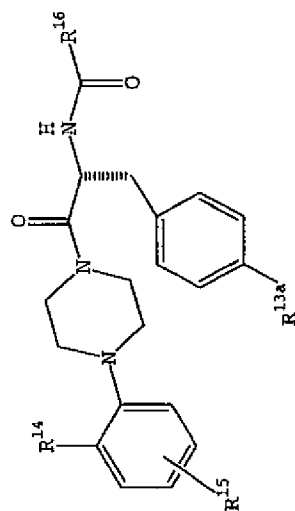


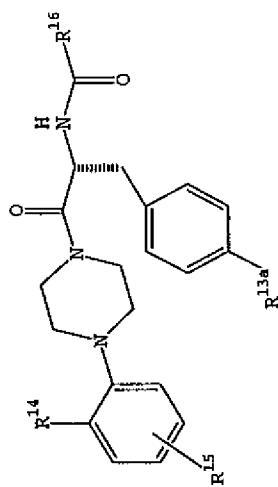
表 7



#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
357.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> アミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
358.	1-(N,N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> アミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
359.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-プロピルアミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
360.	(N,N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> アミノ)CH <sub>2</sub> -	H	6-キノリル	Cl
361.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-プロピルアミノメチル	H	6-キノリル	Cl
362.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-エチルアミノメチル	H	6-キノリル	Cl
363.	N,N-(プロピル) <sub>2</sub> アミノメチル	H	6-キノリル	Cl
364.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-ブチルアミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
365.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-イソペンチルアミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
366.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(ChxICH <sub>2</sub> )アミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
367.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )アミノ)エチル	H	6-キノリル	Cl
368.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(MeSO <sub>2</sub> )アミノメチル	H	6-キノリル	Cl

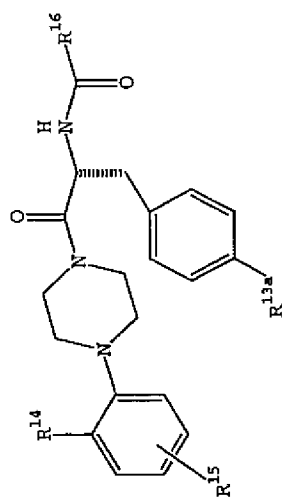


表 7 (続き)



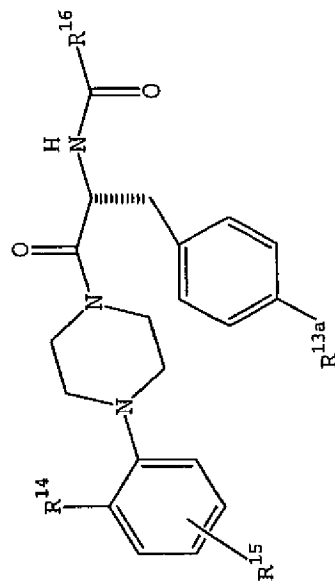
#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
369.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(3-チエニルメチル) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
370.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(CH <sub>3</sub> C=O) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
371.	1-ヒドロキシエチル	H	6-キノリル	Cl
372.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-イソブチルアミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
373.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(フェニルエチル) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
374.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> ) アミノメチル	H	6-キノリル	Cl
375.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(ペンチル) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
376.	N, N-ジ(イソブチル) アミノメチル	H	6-キノリル	Cl
377.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(2-エチルブチル) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
378.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(3-メチルフェニル) アミノ) エチル	H	6-キノリル	Cl
379.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) アミノメチル	H	3-イソキノリル	Cl
380.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) アミノ) エチル	H	3-イソキノリル	Cl

表 7 (続き)



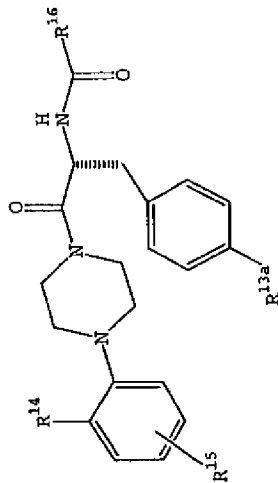
#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
381.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	4-ピペリジル	Cl
382.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	ピペリジ-1-イルエチル	Cl
383.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル	H	1-エチルピペリジ-4-イル	Cl
384.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	1-イソブチルピペリジ-4-イル	Cl
385.	N-イソプロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	1-エチルピペリジ-4-イル	Cl
386.	N-エチル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	1-エチルピペリジ-4-イル	Cl
387.	N-シクロペンチル-N-(CypCH <sub>2</sub> )	H	1-エチルピペリジ-4-イル	Cl
388.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル	H	1-イソプロピルピペリジ-4-イル	Cl
389.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル	H	1-(Cy pCH <sub>2</sub> ) ピペリジ-4-イル	Cl
390.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル	H	1-イソブチルピペリジ-4-イル	Cl
391.	1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル	H	1-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCCH <sub>2</sub> ] ピペリジ-4-イル	Cl

表 7 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
392.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	6-キノリル	Br
393.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	3-キノリル	Br
394.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	4-ピペリジル	Br
395.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	1-エチルピペリジ-4-イル	Br
396.	N-プロピル-N-(CypCH <sub>2</sub> )アミノメチル	H	1-イソプロピルピペリジ-4-イル	Br
397.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	1-イソプロピルピペリジ-4-イル	Br
398.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	1-(CypCH <sub>2</sub> )ピペリジ-4-イル	Br
399.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	1-イソプロピルピペリジ-4-イル	Br
400.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	1-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> ]ピペリジ-4-イル	Br
401.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	ピペリジ-1-イルエチル	Br
402.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-プロピルアミノメチル	H	エチルアミノエチル	Br
403.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )アミノ)エチル	H	2-キノリル	Cl
404.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )アミノ)エチル	H	4-ピペリジル	Cl

表 7 (続き)



#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
405.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	ピペリジン-1-イルエチル	Cl
406.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	N-メチルアミノエチル	Cl
407.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	N, N-ジ (エチル) アミノエチル	Cl
408.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	N-エチルアミノエチル	Cl
409.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	6-キノリル	Cl
410.	N-(CypCH <sub>2</sub> )	F	3-キノリル	Cl

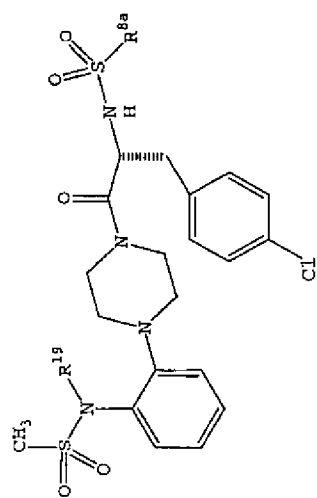
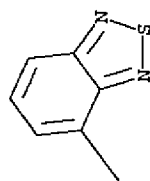
10

20

30

40

表 8

R<sup>18a</sup># R<sup>19</sup>411. -CH<sub>2</sub>cyp412. -CH<sub>2</sub>cyp413. -CH<sub>2</sub>cyp414. -CH<sub>2</sub>cyp415. -CH<sub>2</sub>cyp416. -CH<sub>2</sub>cyp417. -CH<sub>2</sub>cyp418. -CH<sub>2</sub>cyp419. -CH<sub>2</sub>cyp

フェニル

ベンジル

1-メチルイミダゾール-4-イル

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル

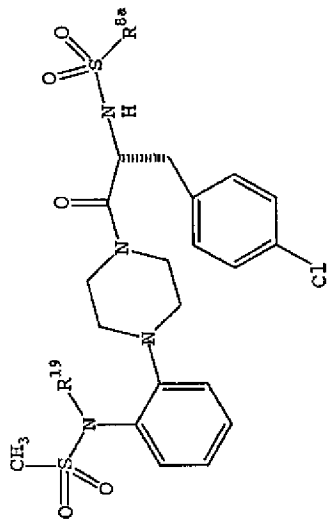
2-メトキシカルボニルチエン-3-イル

4-フルオロフェニル

4-メチルカルボニルアミノフェニル

2- (フェニルカルボニルアミノメチル) チエン-5-イル

表 8 (続き)



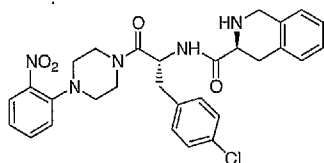
#	$R^{19}$	$R^{18a}$
420.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-ナフチル
421.	-CH <sub>2</sub> cyp	6-キノリル
422.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(トリフルオロメチルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-7-イル

10

20

30

40



## 【0618】

塩酸 N- { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [4 - (2-ニトロフェニル) ピペラジニル] - 2-オキシエチル } ( (3S) (3-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル) ) カルボキシアミド

10

表題化合物を、5 mL の EtOAc 中の HCl 飽和溶液での処理によって、tert-ブチル 3 - (N - { (1R) - 1 - [ (4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [4 - (2-ニトロフェニル) ピペラジニル] - 2-オキシエチル } カルバモイル) (3S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (120 mg、0.18 mmol、調製 V I I I) より調製した。これを、プレパラティブ HPLC (TFA 緩衝液) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (65 mg)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 548 (M+H)。C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> に関する計算値 : 547.20。

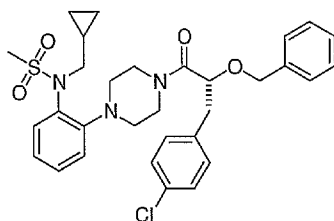
## 【0619】

(実施例 424)

20

## 【0620】

【化161】



## 【0621】

(2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 - (4 - {2 - [ (シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - ピペラジニル) - 2 - (フェニルメトキシ) プロパン-1-オン

30

## 工程 1

磁気攪拌子を備える 250 mL の丸底フラスに、N-Boc-p-Cl-D-Phe-OH (ペプテック社 (Peptech Corp.)) (5.0 g、25 mmol)、続いて 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL) を加えた。混成溶液を熱して、アミノ酸を溶解した。冷却により、アミノ酸は、白色の綿状沈殿を形成した。溶液を 0℃まで冷却し、水を、効率的な攪拌が元に戻るまで加えた (およそ 25 mL から 50 mL)。この溶液に、NaNO<sub>2</sub> (10 mL H<sub>2</sub>O 中 2.6 g、38 mmol) を、シリンジポンプを用いて、2.5 時間かけて加えた。いったん添加が完了したならば、氷浴を、その上で溶解させ、室温まで暖めた。24 時間攪拌した後、反応混合液を、H<sub>2</sub>O (200 mL) にて希釈し、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて飽和させ、Et<sub>2</sub>O (3×200 mL) にて抽出し、抽出物を合わせて、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカゲル上へ濃縮した。クロマトグラフィー (0.5% から 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) による精製により、(2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシプロピオン酸を、白色固体として得た (1.8 g)。MS (ESI、陰イオン) m/z : 199 (M-1)。C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> に関する計算値 : 199.04。

40

## 【0622】

## 工程 2

50

磁気攪拌子を備える250 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 4- {2- [(シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) アミノフェニル] -ピペラジニカルボキシレート (実施例58、工程1) (7.8 g、19 mmol) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) を加えた。この溶液に、室温にて、TFA (33 mL) を加えた。これを1時間攪拌し、回転エバポレーター上で濃縮した。残余物を、10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (水溶液) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に溶解させ、0.5時間攪拌した。これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> にて抽出し、抽出物を合わせて、食塩水にて洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、N- (シクロプロピルメチル) - (メチルスルホニル) (2-ピペラジニルフェニル) アミン (5.9 g) を得た。これをさらに精製することなしに使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z : 310 (M+1)。C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに関する計算値 : 309.15。

10

## 【0623】

## 工程3

室温にて、磁気攪拌子を備え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) およびDMF (30 mL) 中N- (シクロプロピルメチル) (メチルスルホニル) (2-ピペラジニルフェニル) アミン (工程2) (1.8 g、5.8 mmol) および(2S)-3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシプロピオン酸 (工程1) (1.2 g、5.8 mmol) を含む、250 mLの丸底フラスコに、HOAT (アルドリッチ (Aldrich)) (0.87 g、6.4 mmol)、続いてEDC (アルドリッチ (Aldrich)) (1.3 g、7.0 mmol) を加えた。これを18時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) にて希釈した。混合液をH<sub>2</sub>O (3×100 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1×100 mL) および食塩水 (1×100 mL) で洗浄した。これを乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカゲル上で濃縮した。クロマトグラフィー (40% から55% EtOAc/ヘキサン) による精製によって、(2S)-3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [(シクロプロピルメチル) - (メチルスルホニル) アミノ] -フェニル} -ピペラジニル) -2-ヒドロキシプロパン-1-オンを、薄黄色油として得た (1.8 g)。解析的に純粋な物質を、逆相プレパラティブスケールクロマトグラフィー (カラム: MetaChem Polaris C<sub>18</sub>-A 5ミクロン、流速: 20 mL/分、勾配: 5% から100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA))。MS (ESI、陽イオン) m/z : 492 (M+1)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値 : 491.16。

20

30

## 【0624】

## 工程4

磁気攪拌子を備え、室温にて、2 mLのTHF中(2S)-3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [(シクロプロピルメチル) - (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -2-ヒドロキシプロパン-1-オン (工程3) (0.075 g、0.15 mmol) を含む15 mLの丸底フラスコに、NaH (アルドリッチ (Aldrich)) (0.007 gの油中60%分散液、0.17 mmol) を加えた。気体発生が観察され、5分後、臭化ベンジル (アルドリッチ (Aldrich)) (20 mL、0.17 mmol) を加えた。18時間の攪拌の後、混合液を、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、Et<sub>2</sub>Oにて抽出した。エーテル抽出物を合わせ、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカゲル上で濃縮した。クロマトグラフィー (30% から55% EtOAc/ヘキサン) による精製によって、(2S)-3- (4-クロロフェニル) -1- (4- {2- [(シクロプロピルメチル) - (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -ピペラジニル) -2- (フェニル-メトキシ) プロパン-1-オンを、無色油として得た (0.065 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 582 (M+1)。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sに関する計算値 : 581.21。

40

## 【0625】

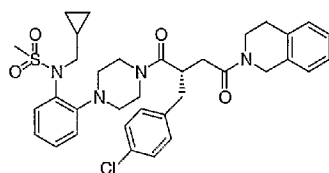
(実施例425)

## 【0626】

## 【化162】

50





## 【0627】

(2S)-2-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-ピペラジニル)-4-(2-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)ブタン-1,4-ジオン

10

## 工程1

無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL、アルドリッチ (Aldrich)) 中の3-フェニルプロピオン酸 (5.5 g、27 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (5 mL、アルドリッチ (Aldrich))、続いてDMF 3滴を加えた。この反応混合液を室温にて2時間攪拌し、ついで溶媒をin vacuoにて除去した。残余物を無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中に再溶解し、再び濃縮した。産物、塩化3-(4-クロロフェニル)プロパノイルを、無水THF (アルドリッチ (Aldrich)) 中に溶解し、次の工程のために、乾燥氷浴中で $-78^\circ\text{C}$ まで冷却した。

## 【0628】

## 工程2

$\text{N}_2$  下、 $-40^\circ\text{C}$ での、200 mLの無水THF中の、(4R)-2-(フェニルメチル)-2-オキサゾリドン (5.5 g、30 mmol) および5 mgのトリフェニルメタン (指示薬) の溶液に、オレンジ色が持続するまで、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5 M、30 mmol、アルドリッチ (Aldrich)) を加えた。ついで、得られた溶液を、 $-78^\circ\text{C}$ まで冷却し、塩化3-フェニルプロパノイル (工程1) のTHF溶液を加えた。反応液を、 $-78^\circ\text{C}$ にて1時間攪拌した。 $0^\circ\text{C}$ まで暖めた後、反応混合液を、50 mLの飽和 $\text{NaHCO}_3$ 上に注ぎ、100 mLの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、in vacuoにて濃縮した。産物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、(4R)-3-[3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを白色固体として得た (7.5 g)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 344.0 ( $M+1$ )。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>3</sub>に関する計算値: 343.10。

20

30

## 工程3

$-78^\circ\text{C}$ にて、無水THF (100 mL、アルドリッチ (Aldrich)) 中の(4R)-3-[3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (工程2) (3.0 g、8.72 mmol) の溶液に、NaHMDSのTHF溶液 (13.1 mL、1 M、アルドリッチ (Aldrich)) を加えた。この溶液を、 $-78^\circ\text{C}$ にて30分間、ついで $-20^\circ\text{C}$ にて30分間攪拌した。溶液を $-78^\circ\text{C}$ まで再び冷却し、t-ブチルプロモアセテート (1.93 mL、13.1 mmol) を、シリンジを介して、この反応混合液に加えた。この反応液を $-78^\circ\text{C}$ にて2時間攪拌した。 $\text{RT}$ まで暖めた後、反応混合液を、1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (50 mL) 上に注いだ。望む化合物を、100 mLのEtOAcで抽出し、有機相を50 mLの食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、in vacuoにて濃縮した。化合物をさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中20%から50% EtOAc) で精製して、tert-ブチル 4-[(4R)-2-オキソ-4-ベンジル(1,3-オキサゾリジン-3-イル)]-(3S)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソブタノエートを、明黄色固体として得た (3.5 g)。MS (ESI、陽イオン)  $m/z$ : 458.0 ( $M+1$ )。C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>5</sub>に関する計算値: 457.17。

40

## 【0629】

## 工程4

50

10 mL の THF 中の tert-ブチル 4-[(4R)-2-オキソ-4-ベンジル(1,3-オキサゾリジン-3-イル)](3S)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソブタノエート(工程3)(0.3 g、0.656 mmol)の溶液に、0.1 mL の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%) および 33 mg の LiOH-H<sub>2</sub>O (0.787 mmol) を加えた。この反応液を、室温にて3時間攪拌し、30 mL の Et<sub>2</sub>O で抽出した。水溶液を、2N HCl にて pH ~ 2 まで酸性にし、50 mL の EtOAc にて抽出した。これらの EtOAc 抽出物を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、in vacuo にて濃縮した。(2S)-3-[(tert-ブチル)-オキシカルボニル]-2-[(4-クロロフェニル)メチル]プロパン酸を、明黄色油(0.15 g)として得、次の工程で、さらに精製せずに使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z : 299.0 (M+1)。C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub> に関する計算値: 298.10。

10

## 【0630】

## 工程5

0℃にて、20 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の、(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)-(2-ピペラジニル-フェニル)アミン(HCl 塩、2.3 g、6.0 mmol)、(2S)-3-[(tert-ブチル)-オキシカルボニル]-2-[(4-クロロフェニル)メチル]プロパン酸(1.8 g、6.02 mmol、工程4)、HOBT (0.81 g、6.0 mmol)、ノババイオケム(Novabiochem)、および TEA (1.67 mL、12.0 mmol) の溶液に、EDC (1.73 g、9.03 mmol、アドバンスドケムテック(Advanced Chemtech))を加えた。この反応液を RT まで暖め、12時間攪拌した。反応液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> にてクエンチし、80 mL の EtOAc にて抽出し、有機溶液を食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、in vacuo にて濃縮した。化合物をさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中、50% EtOAc)によって精製して、2.3 g の tert-ブチル(3S)-3-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}-ピペラジニル)-4-オキソブタノエートを白色泡として得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 590.6 (M+1)。C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値: 589.24。解析、C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値: C、61.05; H、6.83; N、7.12; Cl、6.01。結果: C、60.91; H、6.69; N、7.09; Cl、6.16。

20

30

## 【0631】

## 工程6

10 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 50% TFA 混合液中の、tert-ブチル(3S)-3-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)-(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}-ピペラジニル)-4-オキソブタノエート(工程5)(0.16 g、0.27 mmol)の溶液を、室温にて2時間攪拌した。揮発溶媒を in vacuo にて除去した。残余物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に溶解し、in vacuo にて濃縮した。(3S)-3-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)-(メチルスルホニル)-アミノ]フェニル}-ピペラジニル)-4-オキソブタン酸を、明黄色固体として得た(0.14 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 534.4 (M+1)。C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S に関する計算値: 533.18。解析、C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 1.5 H<sub>2</sub>O に関する計算値: C、55.66; H、6.29; N、7.49; Cl、6.32。結果: C、55.51; H、5.85; N、7.35; Cl、6.12。

40

## 【0632】

## 工程7

0℃にて、10 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の、(3S)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-ピペラジニル)-4-オキソブタン酸(工程6)(0.63 g、0.97 mmol)、tert-ブチルピペラジニルカルボキシレート(0.272 g、1.46 mmol)

50

1)、HOBt (0.131 g、0.97 mmol) および TEA (0.135 mL、0.97 mmol) の溶液に、EDC (0.28 g、1.46 mmol) を加えた。この反応液を RT まで暖め、12 時間攪拌した。この反応液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> にてクエンチし、50 mL の EtOAc にて抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、in vacuo にて濃縮した。未精製化合物をさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、tert-ブチル 4-[(3S)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]-フェニル}ピペラジニル)-4-オキソブタノイル]ピペラジニルカルボキシレートを得た (0.3 g)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 702.5 (M+1)。C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値: 701.30。解析、C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S · 0.5 H<sub>2</sub>O に関する計算値: C、59.10; H、6.94; N、9.85; Cl、4.98。結果: C、59.32; H、6.94; N、9.81; Cl、5.17。

10

## 【0633】

## 工程 8

0℃にて、5 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の、(3S)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]-フェニル}ピペラジニル)-4-オキソブタイン酸 (工程 7) (75 mg、0.116 mmol)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.017 mL、0.14 mmol)、および TEA (0.064 mL、0.46 mmol) の溶液に、BOP-Cl (44 mg、0.17 mmol) を加えた。この反応液を RT まで暖め、12 時間攪拌した。この反応液を、20 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> にて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、続いて食塩水で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、in vacuo にて濃縮した。未精製産物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) にて精製して、白色泡を得た (0.3 g、44%)。最終 prep-HPLC 精製を実施して、20 mg の (2S)-2-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-(4-{2-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]-フェニル}-ピペラジニル)-4-(2-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル)ブタン-1, 4-ジオンを得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 649.4 (M+1)。C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S に関する計算値: 648.25。解析、C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S · 0.5 H<sub>2</sub>O に関する計算値: C、59.10; H、6.94; N、9.85; Cl、4.98。結果: C、59.32; H、6.94; N、9.81; Cl、5.17。

20

30

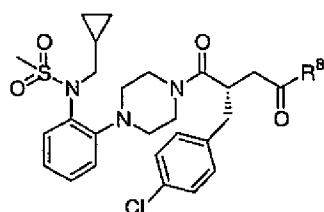
## 【0634】

本発明に含まれる他の化合物を、以下の表 9 から 13 で列記する。

## 【0635】

## 【表 9】

表 9



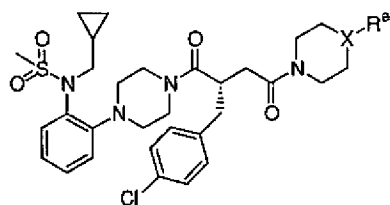
#	R <sup>8</sup>	式	MW	MH <sup>+</sup>
426.	tert-ブトキシ	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	589. 24	590. 6
427.	OH	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	533. 18	534. 4
428.	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ イソキノリン-2-イル	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	648. 25	649. 4
429.	2-フリルメチル-アミノ	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	612. 22	613. 5

10

【0636】

【表10】

表10



#	R <sup>8</sup>	X	式	MW	MH <sup>+</sup>
430.	H	N	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601. 25	602. 6
431.	エチル	N	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629. 28	630. 3
432.	プロピル	N	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	643. 30	644. 5
433.	3-メチルブチル	N	C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	671. 33	673. 4
434.	2-メチルプロピル	N	C <sub>34</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	657. 31	658. 4
435.	シクロプロピルメチル	N	C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	655. 30	656. 4
436.	H	CH	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	600. 25	601. 5
437.	ピロリジニル	CH	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	669. 31	670. 7

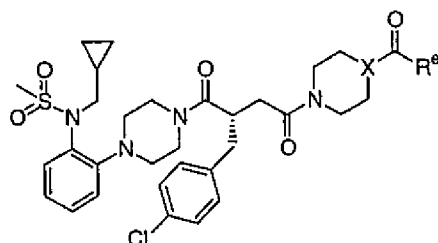
30

40

【0637】

【表11】

表11

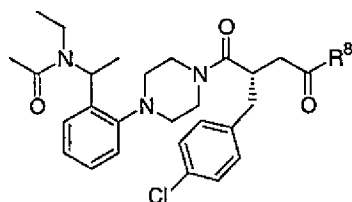


#	R <sup>6</sup>	X	式	MW	MH <sup>+</sup>
438. メチル		N	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	643.26	644.6
439. tert-ブチルオキシ		N	C <sub>35</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	701.30	702.5
440. フェニル		N	C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	705.28	706.3
441. エトキシ		N	C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	673.27	674.5
442. 2, 2-ジメチル-ブチル		N	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>7</sub> O	699.32	700.5
443. エチル		C	C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	672.27	673.6

【0638】

【表12】

表12



#	R <sup>8</sup>	式	MW	MH <sup>+</sup>
444. 1, 3-チアゾリジニル		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	570.24	571.2
445. モルホリノ		C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	568.28	569.2
446. tert-ブチル ピペラジニカル ボキシレート		C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	667.35	668.5
447. シクロブチルアミノ		C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	552.29	553.3
448. アゼチジニル		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	538.27	539.2
449. (2-フルオロフェニル) メチルア ミノ		C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	606.28	607.2
450. 2-ピリジルメチルアミノ		C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	589.28	590.7
451. (2-メトキシエチル) メチルアミノ		C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	570.30	571.2

10

20

30

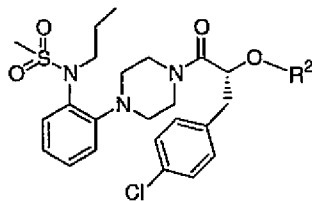
40

50

【0639】

【表13】

表13



#	R <sup>2</sup>
452.	4-フルオロベンジル
453.	3-フルオロベンジル
454.	4-トリフルオロメチルベンジル
455.	3-トリフルオロメチルベンジル
456.	2-ナフチル

10

20

【0640】

式Iの化合物の薬理学的特性は、構造の変化を伴って変わるが、一般的に、式Iの化合物が持つ活性は、*in vivo*にて示されうる。本発明の化合物の薬理学的特性は、多数の薬理的*in vitro*アッセイによって確かめられうる。以下の例示的な薬理学的アッセイを、本発明にしたがった化合物およびその塩に関して実施した。

【0641】

(生物学的評価)

多数のモデルが、肥満の研究に関して存在する(たとえば、Bray, G. A., 1992, Prog. Brain Res. 93:333-341、およびBray, G. A., 1989, Amer. J. Clin. Nutr. 5:891-902)。肥満症状を含む症状を導く変異を持つ動物も同定されてきている。

30

【0642】

そのような動物を、肥満の研究に関するモデルとして使用する試みがされており、遺伝的肥満に関して、現在までの最適な実験動物モデルはマウスである。概説のために、たとえば、Friedman, J. M. ら, 1991, Mamm. Grn. 1:130-144; Friedman, J. M. およびLiebel, R. L., 1992, Cell 69:217-220。

【0643】

化合物のMCR4/MCR3アゴニスト活性を示すアッセイが、本技術分野でよく知られている。1つのとりわけ有用なアッセイは、アマシャム ファルマシア バイオテック(Amersham Pharmacia Biotech)からのBioTrak™ cAMP直接酵素免疫アッセイ(EIA)系であり、これは、細胞のMCRリガンドに対するcAMP応答を定量するものである。この系は、選択的なリガンドに曝露した細胞内での、総細胞cAMP測定の単純な定量を可能にする。簡単に要約すると、以下のようなものである。MC-1、MC-3またはMC-4レセプターを安定にトランスフェクトしたHEK細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート内にいれ、一晚増殖させる。細胞に、適切なMCRリガンドを1時間与え、ついで溶解する。溶解細胞抽出物の画分を、アッセイプレートに移す。ELISAアッセイを、キットの取扱説明書にしたがって実施する。各プレートには、標準曲線を計算するために、一連のcAMP標準を含め、ならびに各MCR

40

50

セプターに対する陽性対照として完全MCアゴニストを含める。cAMP活性を、完全MCアゴニスト対照の最大cAMP活性の%として計算する。

#### 【0644】

##### ラットでのペニス勃起試験

使用可能な方法には、Heatonら(J. Urol., 145, 1099-1102, 1991)およびGhasi-Kanzariら(Pharmacol. Toxicol., 81, 81-84, 1997.)によって報告された改変バージョンが含まれる。ラットを、逆転12時間明/暗サイクル下で、試験の前5日間飼育する。試験の日に、動物に、光を消した後1時間、腹腔内投与経路にて化合物を与え、ついですぐに、個別のPlexiglasケージ(32×14×13cm)に入れる。赤光下で、ラットを1時間観察した。ペニスの勃起回数およびあくびの回数を記録する。処理群あたり10動物を使用し、プロモクリプチン(4mg/kg)を、参照薬剤、ならびに賦形剤対照として使用する。データを、Mann Whitney U検定を用いて、処置群を賦形剤対照と比較することで解析した。

10

#### 【0645】

##### マウスにおける断食誘導食事摂取

オスC57BL/6マウス(25gから30g)を試験に使用した。食物を、群飼育マウス(5~8/ケージ)から、一晚(16時間から18時間)取り除いた。翌日、マウスに、化合物(20% カプチソール(Captisol)またはHPMC/TweenまたはPBS、溶解性に依存する)を与え、ついで個別のケージに入れた。全身投与15分後、または脳室内(i. c. v)投与後30分(すなわち麻酔から回復する時間)、先に測量しておいた量の食物を各ケージに置いた。ついで、交換後1、2および4時間の食物を測量した。累積食物摂取を、初期の食物量と、各時間点での食物量間での差違として決定した。統計学的解析のために、ANOVAおよび正当性が保証された場合に、ついでポスト-hoc検定を用いて、化合物処理動物の食物摂取値を、賦形剤処理動物の値と比較した。これらの試験に関して、各処置に対するグループの大きさは、8~10動物であった。i. c. v. 投与に関して、動物を、イソフルランを用いて麻酔した。次に、i. c. v. 注射を、フリーハンド技術を用いて実施した。マウスを、試験の開始前に、回復するように30分間まった。

20

#### 【0646】

実験4、67、71、270、273および308にて、30mg/kgまたはそれ以下の濃度で、摂取の減少が起こった。

30

#### 【0647】

##### 製剤

実用において、式Iの化合物は、念入りの混合物中の活性薬剤として、従来の医薬化合物技術にしたがった医薬担体と混合可能である。担体は、投与、たとえば経口または非経口(静脈内を含む)に対して望ましい調製の形態に依存して、広く種々の形態を取りうる。経口投与経路に対する組成物の調製において、任意の有用な医薬溶媒を使用可能であり、たとえば、懸濁液、エリキシルおよび溶液のような、経口液体調製物の場合、水、グリコール類、油類、アルコール類、香料添加剤類、保存剤類、着色料類などであり、または、たとえば粉末、硬および軟カプセルおよび錠剤のような、経口固体調製物の場合には、デンプン類、糖類、微晶質セルロース、希釈剤類、造粒剤類、潤滑剤類、結合剤類、崩壊剤類などが使用可能であり、固体経口調製物が液体調製物よりも好ましい。

40

#### 【0648】

本発明内にまた含まれるものとしては、1つまたはそれ以上の非毒性の、医薬適合性の担体および/または希釈液および/またはアジュバント類(本明細書ではあわせて、「担体(carrier)」物質と呼ぶ)を含むある種の医薬組成物であり、もし望むなら他の活性成分である。本発明の活性化合物は、任意の好適な経路で、好ましくは、そのような経路に適合した医薬組成物の形態で、そして、意図した治療に関して効果的な用量で投与されうる。

50

## 【0649】

本発明の化合物および組成物は、たとえば、経口、経粘膜、局所、坐薬、吸入スプレーによってのような経肺、血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内を含む鼻または口または非経口で、および注入技術で、従来の医薬適合性の担体類、アジュバント類および賦形剤類を含む投与ユニット (dosage unit) 製剤で投与されうる。

## 【0650】

本発明の医薬活性化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者への投与のために薬剤を製造するための、薬剤師の従来の方法にしたがって処理可能である。

## 【0651】

たとえば、70 kg の成人ヒトの場合、これらには、約 0.7 mg から 3500 mg、好ましくは約 5 mg から 1500 mg の活性成分が含まれうる。ヒトまたは他の哺乳動物に対する好適な一日用量は、患者の状態および他の要因に依存して広く変化するが、しかし、これも通常の方法で決定することが可能である。

## 【0652】

投与する化合物の量、および本発明の化合物および／または組成物で疾患症状を処置するための用量計画は、対象の年齢、体重、性別および医学的症状、疾患の型、疾患の重度、投与経路および頻度、および使用する特定の化合物を含む種々の因子に依存している。したがって、用量計画は非常に変化するが、標準の方法で、通常的に決定可能である。約 0.01 mg から 100 mg / kg 体重、好ましくは約 0.1 mg から約 50 mg / kg 体重、もっとも好ましくは、約 0.5 mg から 20 mg / kg 体重の一日用量が好ましい可能性はある。一日用量は、1日に1回から4回で投与可能である。

## 【0653】

経口投与に関して、医薬組成物は、たとえば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態であり得る。医薬組成物は、好ましくは、特定の量の活性成分を含む投与ユニットの形態で作製される。そのような投与ユニットの例は、錠剤またはカプセルである。

## 【0654】

これらの活性化合物の溶液または懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と好適に混合した水中で調製可能である。分散液はまた、油中で、グリセロール、液体ポリエチレングリコール類、およびそれらの混合物で調製可能である。保存および使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を予防するために、保存剤を含む。

## 【0655】

投与が簡単であるので、錠剤およびカプセルが、固体医薬担体が明らかに使用される場合のもっとも利点のある経口投与ユニット形態である。望むのならば、錠剤は、標準の水溶性または非水性技術によってコート可能である。そのような組成物および調製物は、少なくとも 0.1 パーセントの活性化合物を含むべきである。これらの組成物内での活性化合物の割合は、もちろん変化し得、一般的に、ユニット重量の約 2 パーセントから約 60 パーセントの間であり得る。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な投与を得るようなものである。活性化合物はまた、たとえば液体ドロップまたはスプレーとして、鼻腔内で投与可能である。

## 【0656】

治療の目的で、本発明の活性化合物は、通常、示された投与形態に適切な、1つまたはそれ以上のアジュバントと結合れる。経口で投与する場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカノイル酸のセルロースエステル類、セルロースアルキルエステル類、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカリウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混合可能であり、ついで簡単に投与出来るように、錠剤化またはカプセル化されうる。そのようなカプセルまたは錠剤は、経口または経鼻スプレーで与えられうる本発明の性機能不全化合物の処置に関して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化合物を分散させるように放出制

10

20

30

40

50



御製剤を含みうる。

【0657】

皮膚疾患の場合、本発明の化合物の局所調製物を、1日2回から4回、患部に適用するのが好ましい可能性がある。

【0658】

局所投与のために好適な製剤には、皮膚（たとえば、糊膏類、ローション類、軟膏類、クリーム類またはペースト類）を通した浸透に好適な液体または半液体調製物、および目、耳または鼻への投与に好適な滴下物が含まれる。本発明の化合物の活性成分の好適な局所用量は、1日1回から4回、好ましくは1または2回投与する、0.1mgから150mgである。局所投与のために、活性成分は、製剤重量の、0.001%から10%w/w、たとえば1%から2%を含み得、10%w/wを含みうるが、しかし好ましくは製剤の5%w/wより多くはなく、より好ましくは0.1%から1%である。

10

【0659】

軟膏における処方の場合、活性成分は、パラフィンまたは水混和性軟膏基体のいずれかとともに使用可能である。あるいは、活性成分は、油中水クリーム基体でのクリーム内で処方されうる。望むなら、クリーム基体の水層は、たとえば少なくとも30%w/wの、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物のような、多価アルコールを含みうる。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を介した活性成分の吸収または浸透を向上させる化合物が含まれる。そのような皮膚浸透向上剤の例には、ジメチルスルホキシドまたは関連する類似体が含まれる。

20

【0660】

本発明の化合物はまた、経皮器具によって投与することも可能である。好ましい経皮投与は、貯蔵場および多孔性膜型の、または固体マトリックス変種のいずれかのパッチを使用して達成されうる。いずれの場合でも、活性剤は、貯蔵場またはマイクロカプセルから、膜を通して、活性薬剤浸透可能接着剤内へ連続して伝達され、これはレシピエントの皮膚または粘膜と接触している。活性剤が、皮膚を通して吸収される場合、活性剤の制御された所定の流束が、レシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合、カプセル化薬剤もまた、膜として機能する可能性がある。

【0661】

本発明のエマルションの油相は、公知の様式で、公知の成分から構築されうる。相は単に乳化剤のみを含みうる一方で、脂質もしくは油、または脂質および油の両方と、少なくとも1つの乳化剤との混合物を含むことも可能である。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として働く親脂質性乳化剤と一緒に含まれる。また、それは、油および脂質両方を含むことが好ましい。安定剤（類）と一緒に、またはそれなしに、乳化剤（類）は、いわゆる乳化ワックスを作り出し、このワックスは、油および脂質とともに、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基体を作り出す。本発明の製剤での使用に好適な乳化剤および乳化安定剤には、単独、またはワックスとともに使用される、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセロールジステアリン酸、または本技術分野でよく知られている他の物質が含まれる。

30

40

【0662】

医薬エマルション製剤で使用するほとんどの油内で、活性化合物の可溶性は非常に低いので、製剤のために好適な油または脂質の選択は、望む化粧特性を達成することに基づく。したがって、クリームは好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏出を避けるために一貫して好適である、脂ぎっていない、非染色の、洗浄可能な産物であるべきである。ジーソアジペート、イソセチルステアリン酸、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスチン酸、デシルオレイン酸、イソプロピルパルミチン酸、ブチルステアリン酸、2-エチルヘキシルパルミチン酸のような、直鎖または分岐鎖、一塩基または二塩基アルキルエステル、または分岐鎖エステルの混合物を使用してよい

50

。これらは、要求される特性に依存して、単独か、または組み合わせて使用してよい。あるいは、白色軟パラフィンおよび／または液体パラフィン、または他のミネラル油のような高融点脂肪を使用可能である。

#### 【0663】

眼への局所適用に好適な製剤にはまた、活性成分が好適な担体、とりわけ、活性成分に対する水性溶媒中に溶解または懸濁する目薬が含まれる。活性成分は、好ましくは、そのような製剤において、0.5%から20%、有利には0.5%から10%、とりわけ約1.5% w/w の濃度で存在する。

#### 【0664】

非経口適用のための製剤は、水性または非水性等張無菌注射溶液または懸濁液の形態であってよい。これらの溶液および懸濁液は、1つまたはそれ以上の、経口投与のための製剤における使用に関して言及された担体または希釈液を用いて、または他の好適な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用することで、無菌粉末または顆粒より調製されうる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿種子油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、および／または種々の緩衝液中に溶解してもよい。他のアジュバント類および投与様式が、医薬技術分野でよく、そして広く知られている。活性成分はまた、生理食塩水、デキストロース、もしくは水を含む好適な担体との、またはシクロデキストリン（すなわちカプチソール（Captisol）、共溶媒可溶化物（solubilization）（すなわちプロピレングリコール）またはミセル可溶化物（すなわちTween 80））とともに、組成物として注射によって投与してもよい。

#### 【0665】

無菌注射可能調製物はまた、たとえば1, 3-ブタンジオール中の溶液としてのように、非毒性非経口許容希釈液または溶媒中の、無菌注射可能溶液または懸濁液でもありうる。使用しうる許容可能な賦形剤および溶媒は、水、リンガー（Ringer）液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油が、溶媒または懸濁液溶媒として、従来通り使用される。この目的のために、任意の無菌固定油も使用してよく、これには合成モノーまたはジグリセリドが含まれる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が、注射可能物の調製物にて使用される。

#### 【0666】

経肺投与のために、医薬組成物は、エアゾールの形態で、または乾燥粉末エアゾールを含む吸入器で投与可能である。

#### 【0667】

薬物の直腸投与のための座薬は、通常温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸で溶解し、薬物が放出されるココアバターおよびポリエチレングリコール類のような好適な非刺激性賦形剤と薬物とを混合することによって調製可能である。

#### 【0668】

医薬組成物は、滅菌のような従来の医薬操作に供してもよく、および／または保存剤類、安定化剤、湿潤剤類、乳化剤類、緩衝液類などのような、従来のアジュバント類を含んでよい。錠剤およびピルは、さらに、腸溶性コーティングと共に調製可能である。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味料、調味料および香料のような、アジュバント類を含みうる。

#### 【0669】

種々の他の物質を、コーティングとして、または投与ユニットの物理的形態を改変するために存在してよい。たとえば、錠剤を、セラック、糖またはその両方でコートしてよい。シロップまたはエリキシルは、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン類、色素およびサクランボまたはオレンジ芳香のような芳香剤を含みうる。

#### 【0670】

以上は単に本発明の例示であり、開示された化合物に本発明を制限する意図はない。当業

者に明らかである改変および変更は、付随する請求項にて定義されている本発明の範囲および特性内であることが意図される。

【0671】

以上の記述より、当業者は、その精神および範囲から逸脱することなく、簡単に本発明の必須の特性を解明可能であり、種々の用途および状態に適合させるために、本発明の種々の変更および改変をなすことが可能である。

【0672】

すべての言及された参考文献、特許、明細書および刊行物は、あたかもそこに記述されているように、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
6 February 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/009850 A1

(51) International Patent Classification\*: A61K 31/495,  
C07D 295/18, C07K 5/078, 5/062, 5/065, C07D 487/08,  
A61P 3/04, A61K 31/496, 3/55, C07D 205/04, 211/60,  
211/62, 317/68, 213/82, 213/81, 215/48, 213/38, 207/09,  
209/14, 217/14, 319/18, 207/08, 211/26, 217/06

(21) International Application Number: PCT/US02/23926

(22) International Filing Date: 25 July 2002 (25.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
00/307,831 25 July 2001 (25.07.2001) US  
10/202,823 24 July 2002 (24.07.2002) US

(71) Applicant: AMGEN INC. [US/US]; One Amgen Center  
Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(72) Inventors: FOTSCH, Christopher, H.; 533 Timberwood  
Avenue, Thousand Oaks, CA 91360 (US); ARASAS-  
INGHAM, Premilla; 2794 Limestone Drive, Thousand  
Oaks, CA 91362 (US); BO, Yunxin; 419 Calle Veracruz,  
Thousand Oaks, CA 91320 (US); CHEN, Ning; 2342  
Griffingham Circle, Thousand Oaks, CA 91362 (US);  
GOLDBERG, Martin, H.; 6220 Owensmouth Avenue,  
#360, Woodland Hills, CA 91367 (US); HAN, Nianhe;  
2217 Rutland Place, Thousand Oaks, CA 91362 (US);  
HSIEH, Feng-Yin; 3127 La Casa Court, Thousand Oaks,  
CA 91362 (US); KEELLY, Michael, G.; 790 San Deval  
Place, Thousand Oaks, CA 91360 (US); LIU, Qingyian;  
4631 Paseo Gimsol, Camarillo, CA 93012 (US); NOR-  
MAN, Mark, II; 130 Venus Street, Thousand Oaks, CA

91360 (US); SMITH, Duncan, M.; 2287 Fernleaf Court,  
Thousand Oaks, CA 91362 (US); STEC, Markian; 978  
Atlasuith Lane, Filwood, CA 93015 (US); TAMAYO,  
Nuria; 4394 Camino de la Rosa, Newbury Park, CA 91320  
(US); XI, Ning; 565 Timberwood Avenue, Thousand Oaks,  
CA 91360 (US); XU, Shimin; 500 Spring Road, Apt. 106,  
Moorpark, CA 93021 (US).

(74) Agents: ODRE, Steven, M. et al.; Amgen Inc., One Am-  
gen Center Drive, MS 27-4-A, Thousand Oaks, CA 91320-  
1799 (US).

(81) Designated States (*national*): AF, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
European patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/009850 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINES AS MODULATORS OF THE MELANOCORTIN RECEPTOR

(57) Abstract: Selected substituted piperazine compounds are effective for prophylaxis and treatment of diseases, such as obesity and the like. The invention encompasses novel compounds, analogs, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof, phar-  
macological compositions and methods for prophylaxis and treatment of diseases and other malady or conditions involving activation  
of the melanocortin receptor. The subject invention also relates to processes for making such compounds as well as to intermediates  
useful in such processes.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

SUBSTITUTED PIPERAZINES AS MODULATORS OF THE MELANOCORTIN RECEPTOR

**FIELD OF THE INVENTION**

5       The present invention relates generally to the fields of medicinal chemistry and, more specifically, to novel compounds and their use as anti-obesity agents.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

10       Obesity, defined as an excess of body fat relative to lean body mass, contributes to and complicates other diseases. For example, obesity substantially increases the risk of morbidity from hypertension, dyslipidemia, type 2  
15       diabetes, coronary artery disease, stroke, gallbladder disease, osteoarthritis, sleep apnea and respiratory problems, as well as cancers of the endometrium, breast, prostate and colon. As a major cause of preventable death in the United States today, obesity poses a major public  
20       health challenge.

      Overweight is defined today as a body mass index (BMI) of 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, and obesity is defined as a BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Over 60% of the adult population of the United States and Australia are either overweight (BMI of 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) or  
25       obese (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). More than 20% of adults fall into this latter category.

      The cause of obesity is quite complex and not merely the result of voluntary overeating. Rather, the differential body composition observed between obese and normal subjects  
30       results from differences in both metabolism and neurologic/metabolic interactions.

      The purpose of weight loss and weight maintenance is to reduce health risks. If weight is regained, health risks increase. A majority of patients who lose weight regain it,  
35       so the challenge to the patient and the practitioner is to maintain weight loss. Because of the tendency to regain weight after weight loss, the use of long-term medication to

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 2 -

aid in the treatment of obesity may be indicated for carefully selected patients.

The drugs used to promote weight loss are traditionally anorexiant or appetite suppressants. Three  
5 classes of anorexiants have been developed, all of which affect neurotransmitters in the brain. They may be designated as follows: (1) those that affect catecholamines, such as dopamine and norepinephrine; (2) those that affect serotonin; and (3) those that affect more than one  
10 neurotransmitter. These drugs work by increasing the secretion of dopamine, norepinephrine, or serotonin into the synaptic neural cleft, by inhibiting the reuptake of these neurotransmitters into the neuron, or by a combination of both mechanisms. Sibutramine inhibits the reuptake of  
15 norepinephrine and serotonin. Orlistat is not an appetite suppressant and has a different mechanism of action; it blocks about one-third of fat absorption.

Weight loss drugs approved by the FDA for long-term use may be useful as an adjunct to diet and physical  
20 activity for patients with a BMI > 27 who also have concomitant obesity-related risk factors or diseases. Our thinking about drug therapy has undergone radical changes over the past few years.

Of recent interest as a target has been the  
25 melanocortin receptor family. The term melanocortin ("MC") defines a family of peptide hormones that regulate diverse physiological functions through transmembrane G-protein coupled receptors. Melanocortins include melanocyte-stimulating hormones (MSH) such as  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH and  $\gamma$ -MSH,  
30 as well as adrenocorticotropic hormone (ACTH). The melanocortin (MC) receptors ("MCRs") are a group of cell surface proteins that mediate a variety of physiological effects, including adrenal gland function, production of cortisol and aldosterone, control of melanocyte growth and

---

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 3 -

pigment production, thermoregulation, immunomodulation and analgesia. In the past several years, five distinct melanocortin receptor subtypes have been identified. The five MC receptors, termed MCR1, MCR2, MCR3, MCR4 and MCR5, all couple in a stimulatory fashion to cAMP. MCR1, MCR3, MCR4 and MCR5 constitute subtypes of MSH receptors. The MCRs stimulate adenylyl cyclase to generate cAMP.

The MCR1 receptor is present on melanocytes and melanoma and is involved in skin pigmentation. The MCR2 receptor is the ACTH receptor and is present predominantly in the adrenal gland. MCR2 plays a role in adrenal steroidogenesis. The mRNA for the MCR3 receptor has been found in the brain, as well as in placental and gut tissues. The MCR4 receptor has been found primarily in the brain. The MCR5 receptor is expressed in the brain, as well as in several peripheral tissues and has been implicated in exocrine gland function.

The melanocortin peptides also mediate a number of other physiological effects. They are reported to affect motivation, learning, memory, behavior, inflammation, body temperature, pain perception, blood pressure, heart rate, vascular tone, natriuresis, brain blood flow, nerve growth and repair, placental development, aldosterone synthesis and release, thyroxine release, spermatogenesis, ovarian weight, prolactin and FSH secretion, uterine bleeding in women, sebum and pheromone secretion, sexual activity, penile erection, blood glucose levels, intrauterine fetal growth, food motivated behavior, as well as other events related to parturition.

Recently, MC receptor MCR4 has been shown to function in the regulation of body weight and food intake. Early studies on mice that expressed agouti ectopically, which is a MCR4 antagonist, produced obese animals. Subsequent work has shown that MCR3 and MCR4 antagonists stimulated food

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 4 -

intake and that MCR4 knockout mice are obese. Synthetic MC4 agonist peptides that mimic melanocortins and bind to MCR4 injected into the brain, cause suppression of feeding in normal and mutant obese mice. Targeted disruption of MCR4 causes mice to develop a maturity onset of obesity associated with hyperphagia, hyperinsulinemia and hyperglycemia (Euszar et al., supra). Stimulation of the MC4 receptor by an endogenous ligand,  $\alpha$ -MSH, produces a satiety signal and may be the downstream mediator of the leptin signaling pathway. These results indicate that the brain MC receptor MCR-4 functions in regulating food intake and body weight and is a promising target in the treatment of obesity. It is believed that by providing potent MC-4 receptor agonists, appetite may be suppressed and weight loss benefits may be achieved. See J. Wikberg, Eur. J. Pharm., 375, 295-310 (1999).

Melanotan II (MTII) is an  $\alpha$ -MSH peptide superagonist for MCR4. (M. Hadley et al., Discovery and Development of Novel Melanogenic Drugs, Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Studies, Borchardt et al., ed., Plenum Press, New York 1998). Other cyclic and linear  $\alpha$ -MSH peptides also have been studied. See, for example, C. Haskell-Luevano et al., J. Med. Chem., 40, 2133-39 (1997); H. Schiöth et al., Brit. J. Pharmacol., 124, 75-82 (1998); H. Schiöth et al., Eur. J. Pharmacol., 349, 359-66 (1998); M. Hadley et al., Pigment Cell Res., 9, 213-34 (1996); M. Bednarek et al., Peptides, 20, 401-09 (1999); and U.S. Patent Nos. 6,054,555, 6,051,555 and 5,576,290.

WO98/11128, published 19 March 1998, describes phenylalanine derivatives.

WO00/78317, published 28 December 2000, describes piperidine derivatives as integrin receptor antagonists. EP1086947, published 29 August 2000, describes piperidine compounds as agonists and antagonists for the SST receptor.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 5 -

- WO00/35874, published 22 June 2000, describes arylpiperidine compounds as intermediates for the preparation of 5HT1A agonists and antagonists. WO00/35875, published 22 June 2000, describes arylpiperidine compounds as intermediates
- 5 for the preparation of 5HT1A agonists and antagonists. WO00/25786, published 11 May 2000, describes substituted piperidines as potassium channel inhibitors. United States Patent No. 5,518,735, issued May 21, 1996, describes phenylalanine derivatives which prevent coagulation or
- 10 thrombosis. WO97/19908, published 5 June 1997, describes phenylalanine derivatives as fungicides. WO97/49673, published 31 December 1997, describes phenylalanine derivatives as thrombin inhibitors.
- WO95/34311, published 21 December 1995, describes
- 15 substituted piperazine compounds as growth hormone releasing agents. US Patent No. 5,681,954, issued Oct. 28, 1997, describes substituted piperazines as inhibitors of calmodulin. WO97/03060, published 30 January 1997, describes piperazine derivatives as cysteine protease
- 20 inhibitors. US Patent No. 6,057,290, issued May 2, 2000, describes piperazine derivatives as cysteine protease inhibitors. WO97/19519, published 5 June 1997, describes sulfonamides as having anti-thrombin activity. US Patent No. 5,244,895, issued Sept. 14, 1993, describes piperazine
- 25 derivatives as antiulcer agents. EP 513691, published 31 July 1996, describes piperazine derivatives as antiulcer agents. US Patent No. 5,244,895, issued Sept. 14, 1993, describes sulfonamides having smooth muscle relaxation activity. WO94/05693, published 17 March 1994, describes
- 30 piperazinyl-phenylalanine derivatives as tachyquinine antagonists. J. Sturzebecher et al. J. Enzyme Inhib., 9, 87-99 (1995), describes piperazinyl-phenylalanine derivatives as thrombin inhibitors. M. Böhm et al. J. Med. Chem., 42, 458-77 (1999), describes piperazinyl-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 6 -

- phenylalanine derivatives as thrombin inhibitors. J. Sturzebecher et al., J. Med. Chem., 40, 3091-99 (1997), describes piperazinyl-phenylalanine derivatives as thrombin inhibitors. H. Sakamoto, et al. Pept. Chem., 27, 373-8 (1989) describes piperazinyl-phenylalanine derivatives as chymotrypsin inhibitors. H. Sakamoto, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 2519-23 (1991) describes piperazinyl-phenylalanine derivatives as chymotrypsin inhibitors. G. Wagner, et al., Pharmazie, 36, 597-603 (1981), describes piperazinyl-phenylalanine derivatives as serine protease inhibitors. E.J. Jacobsen et al. J. Med. Chem., 42, 1525-36 (1999) describes thiazolyl ureas as stromelysin inhibitors. WO97/40031, published 30 October 1997, describes thiazolyl ureas as metalloprotease inhibitors.
- 15 WO01/10842, published 15 February 2001, describes melanocortin receptor binding compounds. WO99/64002, published 16 December 1999, describes spiropiperidines as melanocortin receptor agonists. WO00/74679, published 14 December 2000, describes piperidine compounds as
- 20 melanocortin receptor agonists.

However, compounds of the current invention have not been described as inhibitors of MCRs such as for the treatment of obesity.

WO 03/009850

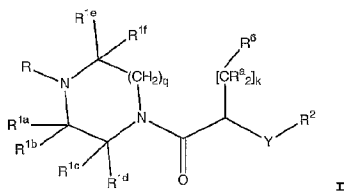
PCT/US02/23926

- 7 -

## DESCRIPTION OF THE INVENTION

A class of compounds useful in treating obesity is defined by Formula I

5



wherein Y is -NH-, -CH<sub>2</sub>-, or -O-;

preferably -NH- or -CH<sub>2</sub>-;

10 more preferably -NH-;

wherein R is selected from

- a) alkyl,
- b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cycloalkyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, and
- 15 d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl;

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>4</sup>; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>4</sup> and oxo; and the alkyl group

20 is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>5</sup>;

preferably selected from

- a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl,
- b) -aryl,
- 25 c) unsubstituted benzyl, and
- d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl;

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected

WO 03/009850

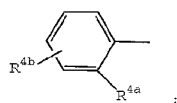
PCT/US02/23926

- 8 -

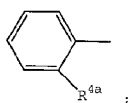
from R<sup>4</sup>; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>4</sup> and oxo;

more preferably wherein R is phenyl; wherein R is optionally substituted with 1 or 2 groups selected from R<sup>4</sup>;

even more preferably



of particular importance



wherein R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, and R<sup>1d</sup> are independently selected from R<sup>4</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup>, or R<sup>1d</sup> and R<sup>1c</sup> form oxo; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1c</sup> form an alkenyl or alkenyl bridge; or wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, and R<sup>1d</sup> together with the piperazine ring forms an optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny ring; preferably R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are

independently selected from R<sup>4</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup> or R<sup>1d</sup> and R<sup>1c</sup> form oxo; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1c</sup> form an C<sub>1-4</sub>-alkenyl or C<sub>2-4</sub>-alkenyl bridge; or wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, and R<sup>1d</sup> together with the piperazine ring forms an optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny ring;

more preferably R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are independently selected from R<sup>4</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup> or R<sup>1d</sup> and R<sup>1c</sup> form oxo;

even more preferably R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are H;

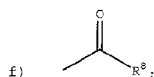
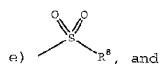
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 9 -

wherein  $R^2$  is selected from

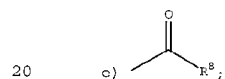
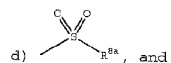
- a) alkyl,  
 b)  $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl,  
 c)  $-(CH_2)_n$ -aryl,  
 5 d)  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl,



10 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ;

15 preferably selected from

- a)  $-(CH_2)_n$ -C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl,  
 b)  $-(CH_2)_n$ -aryl,  
 c)  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl,



25 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo;

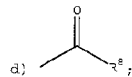
more preferably selected from

- a)  $-(CH_2)_n$ -C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 10 -

b)  $-(CH_2)_n$ -phenyl,c)  $-(CH_2)_n$ -5-10-membered heterocyclyl, and

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo;

even more preferably selected from

a)  $-(CH_2)_n$ -C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl,b)  $-(CH_2)_n$ -phenyl, andc)  $-(CH_2)_n$ -6-10-membered heterocyclyl;

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 2 groups selected from  $R^{4b}$ ; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 2 groups selected from  $R^{4b}$  and oxo;

of particular importance  $R^2$  is selected from



$R^3$ , indolyl $(CH_2)_n$ -, phenyl $(CH_2)_n$ -, benzoxazolyl $(CH_2)_n$ -, oxazolo[4,5-b]pyridyl $(CH_2)_n$ -, oxazolo[5,4-b]pyridyl $(CH_2)_n$ -, benzoxazolyl $(CH_2)_n$ -, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl $(CH_2)_n$ -, pyridyl $(CH_2)_n$ - and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxanyl $(CH_2)_n$ -,

wherein  $R^2$  is optionally substituted with 1 to 2 groups selected from  $R^{4a}$ ;

wherein  $R^3$  is independently selected from H, halo, amino, haloalkyl, alkyl, phenyl, haloalkoxy and alkoxy; or  $R^3$  is an alkenylene bridge;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 11 -

preferably H, halo, amino, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 phenyl, C<sub>1-3</sub>-haloalkoxy and C<sub>1-6</sub>-alkoxy; or R<sup>3</sup> is an C<sub>2-6</sub>-  
 alkenylene bridge;  
 more preferably H, chloro, bromo, iodo, phenyl,  
 5 fluoro, amino, C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, C<sub>1-2</sub>-  
 haloalkoxy and C<sub>1-2</sub>-alkoxy;  
 even more preferably H, chloro, bromo, iodo,  
 fluoro, amino, methyl, trifluoromethyl,  
 trifluoromethoxy and methoxy;  
 10 of particular interest are H, chloro,  
 bromo, amino, methyl, trifluoromethyl and  
 methoxy;  
 wherein R<sup>4</sup> is selected from H, alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cycloalkyl, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -  
 15 NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -  
 C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, cyano, -COOR<sup>5</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-  
 C=OR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=(NR<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>C=(NR<sup>5</sup>)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -  
 [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>w</sub>R<sup>7</sup>, -  
 [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, hydroxyalkyl, haloalkyl and haloalkoxy;  
 20 preferably H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10 membered heterocyclyl, halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 nitro, cyano, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 C(S)R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C=(NR<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>C=(NR<sup>5</sup>)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -  
 25 [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -  
 SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>w</sub>R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-hydroxyalkyl,  
 C<sub>1-6</sub>-haloalkyl and C<sub>1-6</sub>-haloalkoxy;  
 more preferably H, C<sub>1-2</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl,  
 30 fluoro, chloro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5a</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>8b</sup>, -  
 C(O)NR<sup>5a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>5a</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, cyano, nitro, -  
 [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>5a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(S)R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 C=(NR<sup>5a</sup>)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5a</sup>C=(NR<sup>5a</sup>)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>8b</sup>, -  
 [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>5a</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>8b</sup>, -

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 12 -

$S(O)_nR^7$ ,  $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ ,  $C_{1-2}$ -hydroxyalkyl  $C_{1-2}$ -haloalkyl and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;

wherein  $R^{4a}$  is selected from  $-(CH_2)_n-OR^{2a}$ , 4-6 membered heterocyclyl,  $-NR^{2a}SO_2R^{7a}$ ,  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-NR^{2a}SO_2R^{7a}$ ,  $-NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-C(O)NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-NR^{2a}CO_2R^{7b}$ ,  $-NR^{2a}C(O)R^{7b}$ ,  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-NR^{2a}C(O)R^{7b}$ ,  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-C(O)R^{7a}$ , nitro,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ ,  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-SO_2NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-S(O)_nR^7$  and  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-SO_2CF_3$ ; preferably  $-NR^{2a}SO_2R^{7a}$ ,  $-NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-C(O)NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-C_{1-2}$ -alkyl- $-NR^{2a}SO_2R^{7a}$ ,  $-C_{1-3}$ -alkyl- $-NR^{2a}C(O)R^{7b}$ ,  $-NR^{2a}CO_2R^{7b}$ ,  $-NR^{2a}C(O)R^{7b}$  and  $-C_{1-3}$ -alkyl  $-NR^{2a}R^{9b}$ ;

wherein  $R^{4b}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -phenyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl, fluoro, chloro,  $-OR^{2a}$ ,  $-(CH_2)_n-OR^{2a}$ ,  $-NR^{2a}SO_2R^{7a}$ ,  $-NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-C(O)NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-NR^{2a}C(O)R^{7b}$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)R^{7a}$ , nitro,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ ,  $-[C(R^{7a})_2]_nNR^{2a}R^{9b}$ ,  $-SO_2NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-S(O)_nR^7$ ,  $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$ , cyano,  $C_{1-2}$ -haloalkyl and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;

wherein  $R^5$  is selected from halo,  $-OR^3$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $-N(R^3)_2$ , cyano,  $-COR^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_nN(R^3)_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-S(O)_nR^7$ , haloalkyl, and haloalkoxy; preferably halo,  $-OR^3$ ,  $-NHSO_2R^7$ ,  $-N(R^3)_2$ , cyano,  $-COR^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_nN(R^3)_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-S(O)_nR^7$ ,  $C_{1-6}$ -haloalkyl and  $C_{1-6}$ -haloalkoxy; more preferably halo,  $-OR^{2a}$ ,  $-NR^{2a}R^{9b}$ ,  $-C[(R^7)_2]_nNR^{2a}R^{9b}$  and  $-SO_2NR^{2a}R^{9b}$ ; even more preferably chloro, fluoro, hydroxyl,  $-NR^{7a}R^{7b}$  and  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ;

wherein  $R^6$  is selected from aryl and heteroaryl, wherein  $R^6$  is optionally substituted with one or more  $R^3$ ; preferably phenyl and 6-membered heteroaryl, wherein  $R^6$  is optionally substituted with one or more  $R^3$ ; more preferably phenyl optionally substituted with one or two  $R^3$ ;



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 13 -

wherein R' is selected from H, alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> aryl, aminoalkyl, alkylamino, alkenyl, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, alkoxyalkyl and alkoxy;

5 preferably H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>3-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl and C<sub>1-6</sub>-alkoxy;

10 more preferably H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl, amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, C<sub>2-4</sub>-alkenyl, C<sub>1-4</sub>-alkylthio-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl and C<sub>1-4</sub>-alkoxy;

15 wherein R<sup>7a</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;

20 wherein R<sup>7b</sup> is selected from amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, C<sub>2-3</sub>-alkenyl, C<sub>1-3</sub>-alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;

25 wherein R<sup>8</sup> is selected from

- a) heterocyclyl,
- b) aminoalkyl,
- c) aminoalkylamino,
- d) alkylaminoalkylamino,
- 30 e) alkylaminoalkyl,
- f) arylaminoalkyl,
- g) arylalkylaminoalkyl,
- h) heterocyclylalkylaminoalkyl,
- i) aryl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 14 -

- j) alkyl,
- k) aralkyl,
- l) heterocyclylalkyl,
- m) cycloalkylalkyl,
- 5 n)  $-OR^9$
- o) aminoalkoxy,
- p) N-(heterocyclylalkyl)amino,
- q) aralkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino, and
- 10 r) heterocyclylalkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino; wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to
- 15 3 groups selected from  $R^4$  and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^5$ ;
- preferably selected from
  - a) 4-10-membered heterocyclyl,
  - 20 b) amino- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - c) amino- $C_{1-6}$ -alkylamino,
  - d)  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkylamino,
  - e)  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - f) arylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - 25 g) aryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - h) 4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - i) aryl,
  - j)  $C_{1-6}$ -alkyl,
  - 30 k) aryl- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - l) heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkyl,
  - m) o  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -,
  - n)  $-OR^9$
  - o) amino- $C_{1-6}$ -alkoxy,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 15 -

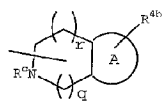
- p) N-(4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino,  
 q) aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino, and  
 5 r) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-6</sub>-alkylamino;  
 more preferably selected from  
 a) amino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,  
 10 b) amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 c) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,  
 d) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 e) phenyl-C<sub>1-4</sub>-amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 f) phenylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 15 g) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 h) N-(4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino,  
 i) C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 j) C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 20 k) aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 l) 4-10-membered heterocyclyl (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 m) R<sup>3</sup>O-,  
 n) amino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy,  
 o) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino, and  
 25 p) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino;  
 even more preferably selected from  
 a) amino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,  
 b) amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 c) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,  
 30 d) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

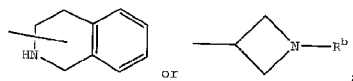
- 16 -

- e) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 f) phenylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 g) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 5 h) N-(4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino,  
 i) C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 j) C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 k) aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 10 l) 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 m) amino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy,  
 n) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or -C<sub>1-2</sub>-alkylamino, and  
 15 o) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or -C<sub>1-4</sub>-alkylamino;  
 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>4b</sup>; the heterocyclyl groups are optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>4b</sup> and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>5</sup>;  
 20 particularly



or azetidinyl;

more particularly



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 17 -

wherein  $R^{8a}$  is selected from

- a) 5-10-membered heterocyclyl,
- b) aryl, and
- c) benzyl;

- 5 wherein the aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted with 1 to 3 radicals selected from  $C_{1-6}$ -alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, cyano, -NHC(O)R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>,  $C_{1-6}$ -haloalkyl and  $C_{1-6}$ -haloalkoxy;

- wherein R<sup>7</sup> is selected from H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl-  
 10  $(CH_2)_n$ -, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, aryl  $(CH_2)_n$ -, aminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylaminoalkyl, cycloalkylalkylaminoalkyl, heteroarylaminominoalkyl, heteroarylalkylaminoalkyl, arylaminoalkyl, arylalkylaminoalkyl, heteroaryloxyalkyl,  
 15 heteroarylalkyloxyalkyl, arylalkyloxyalkyl, aryloxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, hydroxyalkyl and alkoxyalkyl;

- preferably H,  $C_{1-6}$ -alkyl, alkenyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -,  
 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, aryl- $(CH_2)_n$ -, amino  
 20  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroarylaminomino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, arylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, aryloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -hydroxyalkyl and  $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl;

- 30 wherein  $R^{8a}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, and phenyl- $(CH_2)_n$ -;  
 preferably H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, and phenyl- $(CH_2)_n$ -;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 18 -

wherein  $R^{5b}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -alkenyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, phenyl- $(CH_2)_n$ -, amino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl-amino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, phenylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, phenyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -hydroxyalkyl and  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl;

preferably H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, phenyl- $(CH_2)_n$ -, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -hydroxyalkyl and  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl;

wherein  $R^a$  are independently selected from H, and alkyl or the two  $R^a$ 's together form cycloalkyl; preferably H, and  $C_{1-6}$ -alkyl or the two  $R^a$  together form  $C_{3-4}$ -cycloalkyl;

more preferably H, and  $C_{1-2}$ -alkyl or the two  $R^a$ 's together form  $C_{3-4}$ -cycloalkyl;

wherein  $R^b$  are H;

wherein  $R^c$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ - and phenyl- $(CH_2)_n$ -;

WO 03/009850

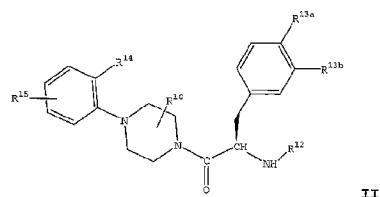
PCT/US02/23926

- 19 -

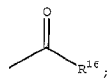
wherein  $R^c$  is H or methyl;  
 wherein A is selected from phenyl or 5-6-membered  
 heteroaryl;  
 wherein k is 0 or 1; preferably 1;  
 5 wherein m is 0, 1 or 2; preferably 2;  
 wherein n is 0, 1, 2 or 3;  
 wherein p is 1 or 2;  
 wherein r is 0 or 1; and  
 wherein q is 0 or 1.

10

The invention also relates to compounds of Formula II




- 15 wherein  $R^{10}$  is selected from H, chloro or fluoro; or wherein  
 $R^{10}$  is a  $C_{1-4}$ -alkylene bridge;  
 preferably H;  
 wherein  $R^{12}$  is selected from optionally substituted phenyl-  
 $C_{1-2}$ -alkylenyl, optionally substituted 5-10 membered  
 20 heteroaryl and




WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 20 -

preferably , optionally substituted benzyl  
and optionally substituted 5-10-membered  
heterocyclyl;  
more preferably oxazolylpyridyl, 4-(N,N-  
dimethylamino)phenylmethyl, 2,2-dimethyl-

5

;  
oxazolidinyl and  
wherein R<sup>13a</sup> and R<sup>13b</sup> are independently selected from H,  
fluoro, iodo, bromo, chloro, C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-2</sub>-haloalkyl,  
and C<sub>1-2</sub>-alkoxy; or wherein R<sup>13a</sup> and R<sup>13b</sup> together form an  
10 C<sub>1-4</sub>-alkenylenyl bridge;  
preferably H, chloro, trifluoromethyl and methoxy;  
more preferably H and chloro;  
wherein R<sup>14</sup> is selected from R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-, R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
(R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>N-)(O=C-, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, C<sub>2-4</sub>-hydroxyalkyl,  
15 heterocycloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl and C<sub>1-4</sub>-  
alkoxycarbonyl;  
preferably trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-  
hydroxyethyl, R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-, R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-C<sub>1-2</sub>-alkyl and (R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>N-  
) (O=C-;  
20 more preferably N-pyrrolidinylcarbonyl, N-  
morpholinocarbonyl, N-  
piperidinylethylaminocarbonyl, benzylaminocarbonyl,  
N-methyl-N-benzylaminocarbonyl,  
aminoethylaminocarbonyl, pyridylaminocarbonyl,  
25 methylthioethylaminocarbonyl,  
methylcarbonylaminoethylaminocarbonyl, 1-  
methylpyrrolidinylethylaminocarbonyl,  
phenethylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl,  
cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-methyl-N-  
30 phenethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl,



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 21 -

4-chlorophenylmethylaminocarbonyl,  
 phenoxyphenethylaminocarbonyl, allylaminocarbonyl,  
 4-methylpiperazinylcarbonyl, 4-  
 acetyl piperazinylcarbonyl, isopropylaminocarbonyl,  
 5 1-(N-cyclopropylmethylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 methylcarbonylamino)ethyl, 1-(N-  
 isopropylamino)ethyl, 1-(N-isobutyl-N-  
 methylamino)ethyl, N-cyclopropylmethyl-N-  
 propylaminomethyl, N,N-  
 10 dicyclopropylmethylaminomethyl, 1-(N-propyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 methylsulfonylamino)ethyl, triazolylmethyl,  
 imidazol-1-ylmethyl, 2-isopropylimidazol-1-yl-  
 methyl, 2-propylimidazol-1-yl-methyl, 2-oxo-pyrid-  
 15 1-yl-methyl, 3-pyridyl-oxymethyl, 2-methylimidazol-  
 1-yl-methyl, tetrazolylmethyl, 2,5-  
 dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrrolidin-1-  
 yl-methyl, 2-oxo-piperidin-1-yl-methyl, 4,5-  
 dihydro-2-oxo-oxazol-3-yl-methyl, pyrrolidin-1-  
 20 ylmethyl, 2,6-dimethylpiperidin-1-ylmethyl,  
 piperazin-1-yl-methyl, 4-methylpiperazin-1-yl-  
 methyl, piperidin-1-yl-methyl, 1-(N-ethyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N,N-dipropylamino)ethyl, 1-  
 (N,N-diisopropylamino)ethyl, 1-(N-(1-  
 25 ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methylbutyl)-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(4-  
 methylcarbonylamino)phenyl)methyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-  
 30 dimethylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-  
 cyclopropylmethyl-N-methylsulfonylamino)ethyl, 1-  
 (N-(3-thienyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-  
 phenylmethoxyethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-  
 methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 22 -

pyridyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-pyrrolidinyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(3-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-aminoethylamino)ethyl, 1-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)ethyl, N,N-dinethylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl,

10 N-propyl-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-propylamino, N-(methylsulfonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-aminoethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino, N-(N',N'-diethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-dipropylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-diisobutylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di-tert-butylmethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(cyclopropylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(2-furylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(3-thienylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(benzyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-isobutylamino, N-(methylsulfonyl)-N-methylamino, N-(methylsulfonyl)-N-phenethylamino, N-(methylsulfonyl)amino, N-(benzylsulfonyl)amino, N-(propylsulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, N-(methylsulfonyl)-N-phenylpropylamino, thienylsulfonylamino, (2-nitrophenyl)methylsulfonylamino, (2,4,6-trimethylphenyl)sulfonylamino, (2-cyanophenyl)sulfonylamino,

15  
20  
25  
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 23 -

N-methoxymethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 methylcarbonyl N cyclopropylmethylamino, N-  
 phenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
 methoxyphenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 5 benzylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 phenylethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-  
 imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-methyl-  
 5-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-  
 thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
 10 thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
 furylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-  
 imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 cyclopentylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 cyclohexylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 15 methylthiopropyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 ethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 isopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 isobutylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethyl-  
 N-cyclopropylmethylamino, N-isobutyl-N-  
 20 cyclopropylmethylamino, N-cyclopropylcarbonyl-N-  
 cyclopropylmethylamino, N,N-  
 di(cyclopropylmethyl)amino,  
 N-methoxymethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 ethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 25 isopropylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 isobutylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-tert-  
 butylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-propylcarbonyl-  
 N-aminoethylamino, N-pentylcarbonyl-N-  
 aminoethylamino, N-ethyl-N-aminoethylamino, N-  
 30 propyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropyl-N-  
 aminoethylamino, N-cyclopropylmethyl-N-  
 aminoethylamino, N-cyclobutylmethyl-N-  
 aminoethylamino, N-butyl-N-aminoethylamino, N-  
 pentyl-N-aminoethylamino, N-hexyl-N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 24 -

aminoethylamino, N-heptyl-N-aminoethylamino, N-(3-ethylbutyl)-N-aminoethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-(3-methoxyphenyl)carbonyl-N-aminoethylamino, N-benzylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pyridylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-thienylmethyl-N-aminoethylamino,  
 5 aminoethylamino, pyridylcarbonylamino, N-cyclopropylmethylamino, methylcarbonylamino, methoxycarbonylamino, trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, methylaminocarbonylamino, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl and 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-yl;  
 10 wherein R<sup>15</sup> is selected from H, C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halo, -OR<sup>17</sup>, and -N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>; preferably H and C<sub>1-2</sub>-haloalkyl;  
 15 more preferably H or trifluoromethyl;  
 wherein R<sup>16</sup> is selected from  
 a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,  
 b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,  
 c) 5-10 membered heterocaryl,  
 25 d) C<sub>1-4</sub>-aminoalkyl,  
 e) C<sub>1-4</sub>-aminoalkylamino,  
 f) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,  
 g) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 h) arylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 30 i) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 j) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 k) aryl, provided if 2-substituted aryl, is 2-substituted with amino or chloro,  
 l) C<sub>1-4</sub>-alkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 25 -

- m) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,
- n) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, provided R<sup>15</sup> is not 3-methylindol-1-ylethyl,
- o) C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl,
- 5 p) C<sub>1-4</sub>-aminoalkoxy,
- q) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy,
- r) N-(heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino,
- s) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino, and
- 10 t) heterocyclyl C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino; preferably selected from
  - a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
  - b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
  - 15 c) 5-10 membered heteroaryl,
  - d) C<sub>1-3</sub>-aminoalkyl,
  - e) C<sub>1-3</sub>-aminoalkylamino,
  - f) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,
  - g) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - 20 h) phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - i) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - j) heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - k) phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl,
  - l) C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - 25 m) phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - n) 5-10-membered saturated or partially unsaturated heterocyclylmethyl,
  - o) 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,
  - p) C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl,
  - 30 q) C<sub>1-3</sub>-aminoalkoxy,
  - r) [5- or 6- membered heterocyclyl]-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,
  - s) N-(5-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 26 -

- t) phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub> alkylamino, and
- u) 5- or 6- membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino;
- more preferably N-(piperidylmethyl)amino, amiropropylamino, aminomethyl, aminoethyl, amiropropyl, N-methylaminomethyl, N-(4-chlorophenyl)aminomethyl, N-methylaminomethyl, N,N-dimethylaminoethyl, 2-aminoethyl, aminopropoxy, pyrrolidinylmethoxy, N-methylaminoethylamino, 3-amirocyclopentyl, 4-aminocyclohexyl, 1-amirocyclohexyl, 2-indolyl, octahydro-indolyl, 1-methylindol-2-yl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, N-methylbenzopyrrolyl, 5-benzopyrrolyl, 2-benzofuran, benzodioxolyl, 2-benzothienyl, 4-imidazolylmethyl, 3-azetidyl optionally N-substituted with a substituent
- selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, cyclohexylmethyl and benzyl,
- 6-quinolyl, 2-quinolyl, 3-isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, N-methylpyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, 5-oxopyrrolidin-2-yl, 3-phenylpyrrolidin-2-yl, (1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl)methyl, thienyl, 4-piperidyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidyl, N-methyl-2-piperidyl, N-ethyl-4-piperidyl, N-isobutyl-4-piperidyl, 3-piperidyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-fluorophenyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 27 -

3-fluorophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, isopropyl, 4-chlorophenylmethyl, benzyl, phenyl-2-hydroxyethyl, 1-(amino)benzyl, 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), naphthyl, (2-benzylamino)ethyl, imidazol-4-yl-(1-amino)ethyl, phenyl-1-(methylamino)ethyl and phenyl-1-(amino)ethyl;

wherein  $R^{17}$  is selected from H,  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;

preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl, and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;

more preferably H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, phenylpropyl, phenylethyl, benzyl and phenyl;

wherein  $R^{18}$  is selected from H,  $R^{23}SO_2$ -,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-,  $(CH_2)_n$ -, amino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, heteroarylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, arylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, heteroaryloxy  $C_{1-6}$ -alkyl, heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, aryloxy- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyloxy  $C_{1-6}$ -alkyl, hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkoxycarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkylcarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkylcarbonyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylcarbonyl, heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkylcarbonyl and heteroarylcarbonyl;

preferably H,  $R^{23}SO_2$ -,  $C_{1-6}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-5}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-5}$ -cycloalkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, heteroarylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6 membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 28 -

alkyl, phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6 membered heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenoxy C<sub>1-3</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6- membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6- membered heteroarylcarbonyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-5</sub>-cycloalkyl optionally substituted with C<sub>1-2</sub>-alkoxycarbonyl;

more preferably H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isopentyl, 3-ethylbutyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, cyclopropylmethyl, 1-(ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl, R<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl, dipropylaminoethyl, diisobutylaminoethyl, di-tert-butylmethylaminoethyl, furylmethylaminoethyl, thienylmethylaminoethyl, benzylaminomethyl, di(furylmethyl)aminoethyl, di(cyclopropylmethyl)aminoethyl, di(thienylmethyl)aminoethyl, di(benzyl)aminoethyl, phenylmethoxyethyl, pyridyloxymethyl, methylthiopropyl, methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclopropylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, methoxycarbonyl, methoxymethylcarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, optionally substituted benzylcarbonyl, optionally



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 29 -

substituted phenylethylcarbonyl, optionally  
substituted phenylcarbonyl and optionally  
substituted pyridylcarbonyl;  
wherein R<sup>20</sup> is selected from H, C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-  
5 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,  
heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
preferably H, C<sub>1-7</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
5-6-membered heterocyclyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, amino-  
C<sub>1-3</sub>-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
10 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl,  
heptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl,  
cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropyl-,  
cyclohexyl, methylsulfonyl, aminoethyl,  
15 optionally substituted phenyl, optionally  
substituted imidazolyl, optionally substituted  
thienylmethyl, optionally substituted  
furylmethyl, optionally substituted  
pyrrolidinylmethyl, optionally substituted  
20 pyridylmethyl, optionally substituted  
thienylmethyl, optionally substituted benzyl,  
optionally substituted phenylethyl and optionally  
substituted phenylpropyl;  
alternatively R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup> together with the nitrogen atom  
25 form a 4-7 membered heterocyclic ring;  
preferably a 5 membered heterocyclic ring;  
more preferably a heterocyclic ring selected from  
triazolyl, tetrazolyl, 2-pyridone, oxo-  
pyrrolidinyl, 2-oxo-piperidinyl, 4,5-dihydro-2-  
30 oxo-oxazolyl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-  
oxo-imidazolin-1-yl, 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-  
yl, piperidinyl optionally  
substituted with one or more substituents selected  
from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 30 -

piperazinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl,  
 imidazolyl optionally substituted with one or more  
 5 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl, and  
 pyrrolidinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl;  
 10 wherein  $R^{21}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -  
 alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 amino- $C_{1-6}$ -alkyl, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{2-3}$ -alkenyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -  
 15 alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -  
 alkyl,  $-(CH_2)_n$ -[5- or 6- membered heterocyclyl],  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl, and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 isopropyl, allyl, methylthioethyl,  
 20 methylthiomethyl, methylcarbonylaminoethyl,  
 methylcarbonylaminomethyl, aminomethyl,  
 aminoethyl, 1-methylpyrrolidinylethyl,  
 piperidinylethyl, pyridyl, cyclopentylmethyl,  
 cyclohexylmethyl, phenyl, 4-chlorophenylmethyl,  
 25 4-phenoxyphenylethyl, benzyl and phenylethyl;  
 wherein  $R^{22}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-7}$ -  
 cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 [5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 30 more preferably H or methyl;  
 alternatively  $R^{21}$  and  $R^{22}$  together with the amide nitrogen  
 atom form a 4-7 membered saturated heterocyclic ring;  
 preferably a 5-6 membered heterocyclic ring;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 31 -

more preferably a ring selected from pyrrolidinyl, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, 4-acetylpiperazinyl and 4-methylpiperazinyl; wherein R<sup>23</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl; preferably H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5- or 6- membered heterocyclyl] and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl; more preferably H, methyl, ethyl, propyl, optionally substituted thienyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted phenylethyl and optionally substituted phenylpropyl;

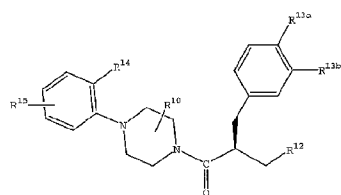
wherein n is 0, 1, 2 or 3; wherein m is 0, 1 or 2; and wherein aryl, heterocyclyl are optionally substituted with one or more substituents selected from C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-cycloalkyl, chloro, fluoro, -OR<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, cyano, -COR<sup>17</sup>, -C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>17</sup>, and C<sub>1-3</sub>-haloalkoxy; preferably with one or more substituents selected from C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, C<sub>1-2</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>-cycloalkyl, chloro, fluoro, -OR<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, cyano, -COR<sup>17</sup>, -C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>17</sup>, and C<sub>1-2</sub>-haloalkoxy; more preferably with one or more substituents selected from trifluoromethyl, methyl, nitro, cyano, chloro, methoxy, phenyloxy, acetyl, amino, dimethylamino and aminomethyl.

The invention also relates to compounds of Formula III

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 32 -

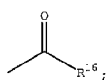



III

wherein  $R^{10}$  is selected from H, chloro or fluoro; or wherein  $R^{10}$  is a  $C_{1-4}$ -alkylene bridge;


5 preferably H;

wherein  $R^{12}$  is selected from optionally substituted phenyl-  
 $C_{1-2}$ -alkylenyl, optionally substituted 5-10 membered  
 heteroaryl and



10 preferably , optionally substituted benzyl  
 and optionally substituted 5-10-membered  
 heterocyclyl;

more preferably oxazolyldipyrldyl, 4-(N,N-  
 dimethylamino)phenylmethyl, 2,2-dimethyl-

15 oxazolidinyl and ;

wherein  $R^{13a}$  and  $R^{13b}$  are independently selected from H,  
 fluoro, iodo, bromo, chloro,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $C_{1-2}$ -haloalkyl,  
 and  $C_{1-2}$ -alkoxy; or wherein  $R^{13a}$  and  $R^{13b}$  together form an  
 $C_{1-4}$ -alkenylenyl bridge;

20 preferably H, chloro, trifluoromethyl and methoxy;  
 more preferably H and chloro;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 33 -

wherein  $R^{14}$  is selected from  $R^{19}R^{20}N-$ ,  $R^{19}R^{20}N-C_{1-4}$ -alkyl,  $(R^{21}R^{22}N)(O=C)-$ ,  $C_{1-4}$ -haloalkyl,  $C_{2-4}$ -hydroxyalkyl, heterocyclylcy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl and  $C_{1-4}$ -alkoxycarbonyl;

- 5 preferably trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl,  $R^{19}R^{20}N-$ ,  $R^{19}R^{20}N-C_{1-2}$ -alkyl and  $(R^{21}R^{22}N)(O=C)-$ ;  
 more preferably N-pyrrolidinylcarbonyl, N-morpholinocarbonyl, N-  
 10 piperidinyloethylaminocarbonyl, benzylaminocarbonyl, N-methyl-N-benzylaminocarbonyl, aminoethylaminocarbonyl, pyridylaminocarbonyl, methylthioethylaminocarbonyl,  
 methylcarbonylaminoethylaminocarbonyl, 1-methylpyrrolidinylethylaminocarbonyl,  
 15 phenethylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-methyl-N-phenethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, 4-chlorophenylmethylaminocarbonyl,  
 20 phenoxyphenethylaminocarbonyl, allylaminocarbonyl, 4-methylpiperazinylcarbonyl, 4-acetylpiperazinylcarbonyl, isopropylaminocarbonyl,  
 1-(N-cyclopropylmethylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-methylcarbonylamino)ethyl, 1-(N-isopropylamino)ethyl, 1-(N-isobutyl-N-methylamino)ethyl, N-cyclopropylmethyl-N-propylaminomethyl, N,N-dicyclopropylmethylaminomethyl, 1-(N-propyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)ethyl, triazolylmethyl,  
 30 imidazol-1-ylmethyl, 2-isopropylimidazol-1-ylmethyl, 2-propylimidazol-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrid-1-ylmethyl, 3-pyridyl-oxymethyl, 2-methylimidazol-1-ylmethyl, tetrazolylmethyl, 2,5-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 34 -

dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl, 2-oxo-piperidin-1-yl-methyl, 4,5-dihydro-2-oxo-oxazol-3-yl-methyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, 2,6-dimethylpiperidin-1-ylmethyl, piperazin-1-yl-methyl, 4-methylpiperazin-1-yl-methyl, piperidin-1-yl-methyl, 1-(N-ethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-dipropylamino)ethyl, 1-(N,N-diisopropylamino)ethyl, 1-(N-(1-ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methylbutyl)-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methylcarbonylamino)phenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-dimethylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-cyclopropylmethyl-N-methylsulfonylaminoethyl, 1-(N-(3-thienyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-phenylmethoxyethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-pyridyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-pyrrolidinyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(3-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-aminoethylamino)ethyl, 1-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl, N-propyl-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-propylamino, N-(methylsulfonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-aminoethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino, N-(N',N'-diethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-dipropylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 35 -

(N',N'-diisobutylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino,  
N-(N',N'-di-tert-butylmethylaminoethyl)-N-  
methylsulfonylamino, N-(N',N'-  
di(cyclopropylmethyl)aminoethyl)-N-  
5 methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(2-  
furylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-  
(N',N'-di(3-thienylmethyl)aminoethyl)-N-  
methylsulfonylamino, N-(N',N'-  
di(benzyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-  
10 (methylsulfonyl)-N-isobutylamino, N-  
(methylsulfonyl)-N-methylamino, N-(methylsulfonyl)-  
N-phenethylamino, N-(methylsulfonyl)amino, N-  
(benzylsulfonyl)amino, N-(propylsulfonyl)amino, N-  
(phenylsulfonyl)amino, N-(methylsulfonyl)-N-  
15 phenylpropylamino, thienylsulfonylamino, (2-  
nitrophenyl)methylsulfonylamino, (2,4,6-  
trimethylphenyl)sulfonylamino, (2-  
cyanophenyl)sulfonylamino,  
N-methoxymethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
20 methylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
phenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
methoxyphenylcarbonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-  
benzylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
phenylethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-  
25 imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-methyl-  
5-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-  
thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-  
furylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-  
30 imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-  
cyclopentylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
cyclohexylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
methylthiopropyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
ethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 36 -

isopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-  
 isobutylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethyl-  
 N-cyclopropylmethylamino, N-isobutyl-N-  
 cyclopropylmethylamino, N-cyclopropylcarbonyl-N-  
 cyclopropylmethylamino, N,N-  
 5 di(cyclopropylmethyl)amino,  
 N-methoxymethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 ethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 isopropylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 10 isobutylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-tert-  
 butylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-propylcarbonyl-  
 N-aminoethylamino, N-pentylcarbonyl-N-  
 aminoethylamino, N-ethyl-N-aminoethylamino, N-  
 15 propyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropyl-N-  
 aminoethylamino, N-cyclopropylmethyl-N-  
 aminoethylamino, N-cyclobutylmethyl-N-  
 aminoethylamino, N-butyl-N-aminoethylamino, N-  
 pentyl-N-aminoethylamino, N-hexyl-N-  
 aminoethylamino, N-heptyl-N-aminoethylamino, N-(3-  
 20 ethylbutyl)-N-aminoethylamino, N-  
 cyclohexylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 phenylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-(3-  
 methoxyphenyl)carbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 25 benzylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 phenylethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-  
 pyridylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-thienylmethyl-  
 N-aminoethylamino,  
 aminoethylamino, pyridylcarbonylamino, N-  
 cyclopropylmethylamino, methylcarbonylamino,  
 30 methoxycarbonylamino, trifluoromethyl, 2-  
 hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl,  
 methylaminocarbonylamino, 1,1-dioxo-isothiazolidin-  
 2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl and 3-methyl-2-oxo-  
 imidazolin-1-yl;



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 37 -

wherein  $R^{15}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -haloalkyl,  $C_{1-4}$ -alkyl, halo,  $-OR^{17}$ , and  $-N(R^{17})_2$ ; preferably H and  $C_{1-2}$ -haloalkyl; more preferably H or trifluoromethyl;

- 5 wherein  $R^{16}$  is selected from
- a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
  - b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
  - c) 5-10 membered heteroaryl,
  - d)  $C_{1-4}$ -aminoalkyl,
  - 10 e)  $C_{1-4}$ -aminoalkylamino,
  - f)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkylamino,
  - g)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - h) arylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - i) aryl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - 15 j) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - k) aryl, provided if 2-substituted aryl, is 2-substituted with amino or chloro,
  - l)  $C_{1-4}$ -alkyl,
  - m) aryl- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - 20 n) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkyl, provided  $R^{16}$  is not 3-methylindol-1-ylethyl,
  - o)  $C_{5-6}$ -cycloalkyl,
  - p)  $C_{1-4}$  aminoalkoxy,
  - q) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkoxy,
  - 25 r) N-(heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkyl)amino,
  - s) aryl- $C_{1-4}$ -alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or  $C_{1-4}$ -alkylamino, and
  - t) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or  $C_{1-4}$ -alkylamino;
  - 30 preferably selected from
  - a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
  - b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
  - c) 5-10 membered heteroaryl,
  - d)  $C_{1-3}$ -aminoalkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 38 -

- e) C<sub>1-3</sub>-aminoalkylamino,
  - f) C<sub>1-2</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,
  - g) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - h) phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - 5 i) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - j) heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - k) phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl,
  - l) C<sub>1-3</sub>-alkyl,
  - m) phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl,
  - 10 n) 5-10-membered saturated or partially unsaturated heterocyclylmethyl,
  - o) 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,
  - p) C<sub>2-6</sub>-cycloalkyl,
  - q) C<sub>1-3</sub>-aminoalkoxy,
  - 15 r) [5- or 6- membered heterocyclyl]-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,
  - s) N-(5-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino,
  - t) phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino, and
  - 20 u) 5- or 6- membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino;
- more preferably N-(piperidylmethyl)amino,
- aminopropylamino, aminomethyl, aminoethyl,
  - 25 aminopropyl, N-methylaminomethyl, N-(4-chlorophenyl)aminoethyl, N-methylaminoethyl, N,N-dimethylaminoethyl, 2-aminoethyl, aminopropoxy, pyrrolidinylmethoxy, N-methylaminoethylamino, 3-aminocyclopentyl, 4-aminocyclohexyl, 1-aminocyclohexyl, 2-indolyl, octahydro-indolyl, 1-methylindol-2-yl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, N-methylbenzopyrrolyl, 5-benzopyrrolyl, 2-benzofuran, benzodioxolyl, 2-benzothieryl, 4-
  - 30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 39 -

imidazolylmethyl, 3-azetidiny optionally N-substituted with a substituent selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, cyclohexylmethyl and benzyl,

6-quinolyl, 2-quinolyl, 3-isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, N-methylpyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, 5-oxopyrrolidin-2-yl, 3-phenylpyrrolidin-2-yl, (1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl)methyl, thienyl, 4-piperidyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidyl, N-methyl-2-piperidyl, N-ethyl-4-piperidyl, N-isobutyl-4-piperidyl, 3-piperidyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, isopropyl, 4-chlorophenylmethyl, benzyl, phenyl-2-hydroxyethyl, 1-(amino)benzyl, 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), naphthyl, (2-benzylamino)ethyl, imidazol-4-yl-(1-amino)ethyl, phenyl-1-(methylamino)ethyl and phenyl-1-(amino)ethyl;

wherein R<sup>17</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-; preferably H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;

more preferably H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, phenylpropyl, phenylethyl, benzyl and phenyl;

wherein R<sup>19</sup> is selected from H, R<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 40 -

alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroarylamino C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, arylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl and heteroarylcarbonyl;

preferably H, R<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroarylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, arylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl and heteroarylcarbonyl;

more preferably H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isopentyl, 3-ethylbutyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, cyclopropylmethyl, 1-(ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl, R<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl, dipropylaminoethyl, diisobutylaminoethyl, di-*tert*-butylmethylaminoethyl, furylmethylaminoethyl, thienylmethylaminoethyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 41 -

benzylaminoethyl, di(furylmethyl)aminoethyl,  
 di(cyclopropylmethyl)aminoethyl,  
 di(thienylmethyl)aminoethyl, di(benzyl)aminoethyl,  
 phenylmethoxyethyl, pyridyloxymethyl,  
 5 methylthiopropyl, methylcarbonyl, ethylcarbonyl,  
 propylcarbonyl, isopropylcarbonyl,  
 isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl,  
 pentylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl,  
 cyclopropylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl,  
 10 methoxycarbonyl, methoxymethylcarbonyl,  
 ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl,  
 methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl,  
 propylaminocarbonyl, optionally substituted  
 benzylcarbonyl, optionally substituted  
 15 phenylethylcarbonyl, optionally substituted  
 phenylcarbonyl and optionally substituted  
 pyridylcarbonyl;  
 wherein  $R^{20}$  is selected from H,  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -,  $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl, amino- $C_{1-3}$ -alkylamino,  
 20 heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -,  
 preferably H,  $C_{1-7}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$   $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 5-6-membered heterocyclyl,  $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl, amino-  
 $C_{1-3}$ -alkyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 25 isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl,  
 heptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl,  
 cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropyl,  
 cyclohexyl, methylsulfonyl, aminoethyl,  
 optionally substituted phenyl, optionally  
 30 substituted imidazolyl, optionally substituted  
 thienylmethyl, optionally substituted  
 furylmethyl, optionally substituted  
 pyrrolidinylmethyl, optionally substituted  
 pyridylmethyl, optionally substituted

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 42 -

thienylmethyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted phenylethyl and optionally substituted phenylpropyl;  
 alternatively R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup> together with the nitrogen atom  
 5 form a 4-8 membered heterocyclic ring;  
 preferably a 5 membered heterocyclic ring;  
 more preferably a heterocyclic ring selected from  
 triazolyl, tetrazolyl, 2-pyridone, oxo-  
 pyrrolidinyl, 2-oxo-piperidinyl, 4,5-dihydro-2-  
 10 oxo-oxazolyl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-  
 oxo-imidazolin-1-yl, 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-  
 yl, piperidinyl optionally  
 substituted with one or more substituents selected  
 from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl,  
 15 piperazinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl,  
 imidazolyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 20 isopropyl, and  
 pyrrolidinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl;  
 wherein R<sup>21</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-  
 25 alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
 preferably H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>2-3</sub>-alkenyl, C<sub>1-3</sub>-alkylthio-C<sub>1-3</sub>-  
 alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, amino-C<sub>1-3</sub>-  
 30 alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5- or 6- membered heterocyclyl], -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 isopropyl, allyl, methylthioethyl,  
 methylthiomethyl, methylcarbonylaminoethyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 43 -

methylcarbonylaminoethyl, aminomethyl,  
 aminoethyl, 1-methylpyrrolidinylethyl,  
 piperidinylethyl, pyridyl, cyclopentylmethyl,  
 cyclohexylmethyl, phenyl, 4-chlorophenylmethyl,  
 4-phenoxyphenylethyl, benzyl and phenylethyl;  
 5 wherein  $R^{21}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -  
 cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 [5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 10 more preferably H or methyl;  
 alternatively  $R^{21}$  and  $R^{22}$  together with the amide nitrogen  
 atom form a 4-7 membered saturated heterocyclic ring;  
 preferably a 5-6 membered heterocyclic ring;  
 more preferably a ring selected from pyrrolidinyl,  
 15 morpholino, piperidinyl, piperazinyl, 4-  
 acetylpiperazinyl and 4-methylpiperazinyl;  
 wherein  $R^{23}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -  
 cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 20 [5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 optionally substituted thienyl, optionally  
 substituted phenyl, optionally substituted  
 benzyl, optionally substituted phenylethyl and  
 25 optionally substituted phenylpropyl;  
 wherein n is 0, 1, 2 or 3;  
 wherein m is 0, 1 or 2; and  
 wherein aryl, heterocyclyl are optionally substituted  
 with one or more substituents selected from  $C_{1-2}$ -  
 30 haloalkyl,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl, chloro,  
 fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ , cyano,  $-$   
 $CO_2R^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^{17})_2$ ,  $-S(O)_nR^{17}$ , and  $C_{1-3}$ -  
 haloalkoxy;

WO 03/009850

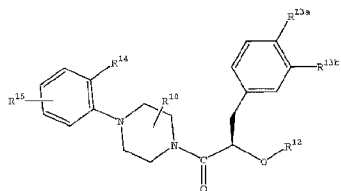
PCT/US02/23926

- 44 -

preferably with one or more substituents selected from  
 $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$   $C_{4-8}$  cycloalkyl,  
 chloro, fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ ,  
 cyano,  $-COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^{17})_2$ ,  $-$   
 $S(O)_nR^{17}$ , and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;

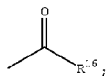
more preferably with one or more substituents  
 selected from trifluoromethyl, methyl, nitro,  
 cyano, chloro, methoxy, phenoxy, acetyl, amino,  
 dimethylamino and aminomethyl.

The invention also relates to compounds of Formula IV



IV

- wherein  $R^{10}$  is selected from H, chloro or fluoro; or wherein  
 $R^{10}$  is a  $C_{1-4}$ -alkylene bridge;  
 preferably H;  
 wherein  $R^{13}$  is selected from optionally substituted phenyl-  
 $C_{1-2}$ -alkylenyl, optionally substituted 5-10 membered  
 heteroaryl and



preferably  $R^6-C(=O)-$ , optionally substituted benzyl,  
 and optionally substituted 5-10-membered heteroaryl;

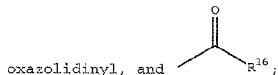


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 45 -

more preferably oxazolylpyridyl, 4-(N,N-dimethylamino)phenylmethyl, 2,2-dimethyl-



- oxazolidinyl, and
- wherein  $R^{13a}$  and  $R^{13b}$  are independently selected from H,  
 5 fluoro, iodo, bromo, chloro,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -haloalkyl,  
 and  $C_{1-2}$ -alkoxy; or wherein  $R^{13a}$  and  $R^{13b}$  together form an  
 $C_{1-4}$ -alkenylene bridge;  
 preferably H, chloro, trifluoromethyl and methoxy;  
 more preferably H and chloro;
- 10 wherein  $R^{14}$  is selected from  $R^{19}R^{20}N-$ ,  $R^{19}R^{20}N-C_{1-4}$ -alkyl,  
 ( $R^{21}R^{22}N-$ )(O-)C-,  $C_{1-4}$ -haloalkyl,  $C_{2-4}$ -hydroxyalkyl,  
 heterocycloxy- $C_{1-4}$ -alkyl, aryloxy- $C_{1-4}$ -alkyl and  $C_{1-4}$ -  
 alkoxy carbonyl;  
 preferably trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-  
 15 hydroxyethyl,  $R^{19}R^{20}N-$ ,  $R^{19}R^{20}N-C_{1-2}$ -alkyl and ( $R^{21}R^{22}N-$ )  
 (O-)C-;  
 more preferably N-pyrrolidinylcarbonyl, N-  
 morpholinocarbonyl, N-  
 piperidinylethylaminocarbonyl, benzylaminocarbonyl,  
 20 N-methyl-N-benzylaminocarbonyl,  
 aminoethylaminocarbonyl, pyridylaminocarbonyl,  
 methylthioethylaminocarbonyl,  
 methylcarbonylaminoethylaminocarbonyl, 1-  
 methylpyrrolidinylethylaminocarbonyl,  
 25 phenethylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl,  
 cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-methyl-N-  
 phenethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl,  
 4-chlorophenylmethylaminocarbonyl,  
 phenoxyphenethylaminocarbonyl, allylaminocarbonyl,  
 30 4-methylpiperazinylcarbonyl, 4-  
 acetylpiperazinylcarbonyl, isopropylaminocarbonyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 46 -

1-(N-cyclopropylmethylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-methylcarbonylamino)ethyl, 1-(N-isopropylamino)ethyl, 1-(N-isobutyl-N-methylamino)ethyl, N-cyclopropylmethyl-N-propylaminomethyl, N,N-dicyclopropylmethylaminomethyl, 1-(N-propyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)ethyl, triazolylmethyl, imidazol-1-ylmethyl, 2-isopropylimidazol-1-ylmethyl, 2-propylimidazol-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrid-1-ylmethyl, 3-pyridyl-oxymethyl, 2-methylimidazol-1-ylmethyl, tetrazolylmethyl, 2,5-dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-oxo-piperidin-1-ylmethyl, 4,5-dihydro-2-oxo-oxazol-3-ylmethyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, 2,6-dimethylpiperidin-1-ylmethyl, piperazin-1-ylmethyl, 4-methylpiperazin-1-ylmethyl, piperidin-1-ylmethyl, 1-(N-ethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-dipropylamino)ethyl, 1-(N,N-diisopropylamino)ethyl, 1-(N-(1-ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methylbutyl)-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methylcarbonylamino)phenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-dimethylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-cyclopropylmethyl-N-methylsulfonylamino)ethyl, 1-(N-(3-thienyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-phenylmethoxyethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-pyridyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-pyrrolidinyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(3-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 47 -

benzyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-aminoethylamino)ethyl, 1-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl,

5 N-propyl-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-propylamino, N-(methylsulfonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-aminoethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino, N-(N',N'-diethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-dipropylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-diisobutylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di-tert-butylmethylaminoethyl)-N-

10 methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(cyclopropylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(2-furylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(3-thienylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(benzyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-isobutylamino, N-(methylsulfonyl)-N-methylamino, N-(methylsulfonyl)-N-phenethylamino, N-(methylsulfonyl)amino, N-(benzylsulfonyl)amino, N-(propylsulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, N-(methylsulfonyl)-N-phenylpropylamino, thienylsulfonylamino, (2-nitrophenyl)methylsulfonylamino, (2,4,6-trimethylphenyl)sulfonylamino, (2-cyanophenyl)sulfonylamino,

15 20 25 30

N-methoxymethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-methoxyphenyl)carbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 48 -

benzylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-methyl-5-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-furylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopentylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylthiopropyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N,N-di(cyclopropylmethyl)amino, N-methoxymethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-tert-butylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-propylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pentylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethyl-N-aminoethylamino, N-propyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropylmethyl-N-aminoethylamino, N-cyclobutylmethyl-N-aminoethylamino, N-butyl-N-aminoethylamino, N-pentyl-N-aminoethylamino, N-hexyl-N-aminoethylamino, N-heptyl-N-aminoethylamino, N-(3-ethylbutyl)-N-aminoethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-(3-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 49 -

methoxyphenyl) carbonyl-N-aminoethylamino, N-benzylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pyridylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-thienylmethyl-N-aminoethylamino,

5 aminoethylamino, pyridylcarbonylamino, N-cyclopropylmethylamino, methylcarbonylamino, methoxycarbonylamino, trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl,

10 methylaminocarbonylamino, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl and 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-yl;

wherein  $R^{15}$  is selected from H,  $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-4}$ -alkyl, halo,  $-OR^{17}$ , and  $-N(R^{17})_2$ ;

15 preferably H and  $C_{1-2}$ -haloalkyl;

more preferably H or trifluoromethyl;

wherein  $R^{15}$  is selected from

a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,

b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,

20 c) 5-10 membered heteroaryl,

d)  $C_{1-4}$ -aminoalkyl,

e)  $C_{1-4}$ -aminoalkylamino,

f)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkylamino,

g)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,

25 h) arylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,

i) aryl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,

j) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,

k) aryl, provided if 2-substituted aryl, is 2-substituted with amino or chloro,

30 l)  $C_{1-4}$ -alkyl,

m) aryl- $C_{1-4}$ -alkyl,

n) heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkyl, provided  $R^{16}$  is not 3-methylindol-1-ylethyl,

o)  $C_{5-6}$ -cycloalkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 50 -

- p) C<sub>1-4</sub>-aminoalkoxy,
- q) heterocyclyl C<sub>1-4</sub> alkoxy,
- r) N-(heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino,
- s) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted
- 5 with amino, hydroxy or alkylamino, and
- t) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion
- is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino;
- preferably selected from
- a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
- 10 b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
- c) 5-10 membered heteroaryl,
- d) C<sub>1-3</sub>-aminoalkyl,
- e) C<sub>1-3</sub>-aminoalkylamino,
- f) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,
- 15 g) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- h) phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- i) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- j) heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- k) phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl
- 20 l) C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- m) phenyl C<sub>1-4</sub> alkyl,
- n) 5-10-membered saturated or partially unsaturated
- heterocyclylmethyl,
- o) 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,
- 25 p) C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl,
- q) C<sub>1-3</sub>-aminoalkoxy,
- r) [5- or 6- membered heterocyclyl]-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,
- s) N-(5-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino,
- t) phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl where the alkyl portion is
- 30 substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino,
- and
- u) 5- or 6- membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylenyl where
- the alkylenyl portion is substituted with amino,
- hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 51 -

more preferably N-(piperidylmethyl)amino, aminopropylamino, aminomethyl, aminocethyl, aminopropyl, N-methylaminomethyl, N-(4-chlorophenyl)aminoethyl, N-methylaminoethyl, N,N-dimethylaminoethyl, 2-aminoethyl, aminopropoxy, pyrrolidinylmethoxy, N-methylaminoethylamino, 3-aminocyclopentyl, 4-aminocyclohexyl, 1-aminocyclohexyl, 2-indolyl, octahydro-indolyl, 1-methylindol-2-yl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, N-methylbenzopyrrolidyl, 5-benzopyrrolidyl, 2-benzofuran, benzodioxolyl, 2-benzothienyl, 4-imidazolylmethyl, 3-azetidyl optionally N-substituted with a substituent selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, cyclohexylmethyl and benzyl, 6-quinolyl, 2-quinolyl, 3-isquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, N-methylpyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, 5-oxopyrrolidin-2-yl, 3-phenylpyrrolidin-2-yl, (1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl)methyl, thienyl, 4-piperidyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidyl, N-methyl-2-piperidyl, N-ethyl 4-piperidyl, N-isobutyl-4-piperidyl, 3-piperidyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, isopropyl, 4-chlorophenylmethyl, benzyl, phenyl-2-hydroxyethyl, 1-(amino)benzyl, 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), naphthyl, (2-benzylamino)ethyl, imidazol-4-yl-(1-amino)ethyl, phenyl-1-(methylamino)ethyl and phenyl-1-(amino)ethyl;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 52 -

wherein  $R^{17}$  is selected from H,  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl, and -  
 $(CH_2)_n$ -phenyl;

5 more preferably H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl,  
 cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl,  
 cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl,  
 phenylpropyl, phenylethyl, benzyl and phenyl;

wherein  $R^{18}$  is selected from H,  $R^{23}SO_2$ -,  $C_{1-6}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -  
 alkyl,  $C_{1-5}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-5}$ -cycloalkylamino- $C_{1-3}$ -  
 alkyl,  $C_{3-5}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -  
 alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  
 heteroaryl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6 membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -  
 alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -  
 alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6 membered heteroaryloxy- $C_{1-3}$ -  
 alkyl, phenyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -  
 alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl,  
 $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl,  $C_{3-6}$ -  
 cycloalkylcarbonyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl,  
 phenylcarbonyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl, 5- or 6-  
 membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl, 5- or 6- membered  
 heteroarylcarbonyl and  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl optionally  
 substituted with  $C_{1-2}$ -alkoxycarbonyl;

preferably  $R^{23}SO_2$ -, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl,  
 $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl and 5- or  
 6- membered heteroarylcarbonyl;

more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 isopropyl, isopentyl, 3-ethylbutyl,  
 hydroxymethyl, hydroxyethyl, cyclopropylmethyl,  
 1-(ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl,  $R^{23}SO_2$ -,  
 aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl,  
 diethylaminoethyl, dipropylaminoethyl, di-  
 isobutylaminoethyl, di-tert-  
 butylmethylaminoethyl, furylmethylaminoethyl,



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 53 -

thienylmethylaminoethyl, benzylaminoethyl,  
 di(furylmethyl)aminoethyl,  
 di(cyclopropylmethyl)aminoethyl,  
 di(thienylmethyl)aminoethyl,  
 5 di(benzyl)aminoethyl, phenylmethoxyethyl,  
 pyridyloxymethyl, methylthiopropyl,  
 methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl,  
 isopropylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-  
 butylcarbonyl, pentylcarbonyl,  
 10 cyclopentylcarbonyl, cyclopropylcarbonyl,  
 cyclohexylcarbonyl, methoxycarbonyl,  
 methoxymethylcarbonyl, ethoxycarbonyl,  
 propoxycarbonyl, methylaminocarbonyl,  
 ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl,  
 15 optionally substituted benzylcarbonyl, optionally  
 substituted phenylethylcarbonyl, optionally  
 substituted phenylcarbonyl and optionally  
 substituted pyridylcarbonyl;  
 wherein R<sup>30</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,  
 heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;  
 preferably H, C<sub>1-7</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 5-6-membered heterocyclyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, amino-  
 C<sub>1-3</sub>-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 25 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl,  
 heptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl,  
 cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropyl,  
 cyclohexyl, methylsulfonyl, aminoethyl,  
 30 optionally substituted phenyl, optionally  
 substituted imidazolyl, optionally substituted  
 thienylmethyl, optionally substituted  
 furylmethyl, optionally substituted  
 pyrrolidinylmethyl, optionally substituted

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 54 -

- pyridylmethyl, optionally substituted  
 thienylmethyl, optionally substituted benzyl,  
 optionally substituted phenylethyl and optionally  
 substituted phenylpropyl;
- 5 alternatively  $R^{13}$  and  $R^{20}$  together with the nitrogen atom  
 form a 4-8 membered heterocyclic ring;  
 preferably a 5 membered heterocyclic ring;  
 more preferably a heterocyclic ring selected from
- 10 triazolyl, tetrazolyl, 2-pyridone, oxo-  
 pyrrolidinyl, 2-oxo-piperidinyl, 4,5-dihydro-2-  
 oxo-oxazolyl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-  
 oxo-imidazolin-1-yl, 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-  
 yl, piperidinyl optionally
- 15 substituted with one or more substituents selected  
 from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl,  
 piperazinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl,
- 20 imidazolyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl, and  
 pyrrolidinyl optionally substituted with one or more  
 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
 isopropyl;
- 25 wherein  $R^{21}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -  
 alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 amino- $C_{1-6}$ -alkyl, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;
- 30 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{2-3}$ -alkenyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -  
 alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -  
 alkyl,  $-(CH_2)_n$ -[5- or 6- membered heterocyclyl],  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl-, and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 isopropyl, allyl, methylthioethyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 55 -

methylthiomethyl, methylcarbonylaminoethyl,  
 methylcarbonylaninomethyl, aminomethyl,  
 aminoethyl, 1-methylpyrrolidinylethyl,  
 piperidinylethyl, pyridyl, cyclopentylmethyl,  
 5 cyclohexylmethyl, phenyl, 4-chlorophenylmethyl,  
 4-phenoxyphenylethyl, benzyl and phenylethyl;  
 wherein  $R^{22}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -  
 cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl;  
 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 10 [5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H or methyl;  
 alternatively  $R^{22}$  and  $R^{22}$  together with the amide nitrogen  
 atom form a 4-7 membered saturated heterocyclic ring;  
 preferably a 5-6 membered heterocyclic ring;  
 15 more preferably a ring selected from pyrrolidinyl,  
 morpholino, piperidinyl, piperazinyl, 4-  
 acetylpiperazinyl and 4-methylpiperazinyl;  
 wherein  $R^{23}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -  
 cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl;  
 20 preferably H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 [5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
 more preferably H, methyl, ethyl, propyl,  
 optionally substituted thienyl, optionally  
 substituted phenyl, optionally substituted  
 25 benzyl, optionally substituted phenylethyl and  
 optionally substituted phenylpropyl;  
 wherein n is 0, 1, 2 or 3;  
 wherein m is 0, 1 or 2; and  
 wherein aryl, heterocyclyl are optionally substituted  
 30 with one or more substituents selected from  $C_{1-2}$ -  
 haloalkyl,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl, chloro,  
 fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ , cyano,  $-$   
 $COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SC_2N(R^{17})_2$ ,  $-S(O)_2R^{17}$ , and  $C_{1-}$   
 ,haloalkoxy;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 56 -

preferably with one or more substituents selected from  
 $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl,  
 chloro, fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ ,  
 cyano,  $-COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^{17})_2$ , -

5  $S(O)_nR^{17}$ , and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;

more preferably with one or more substituents  
 selected from trifluoromethyl, methyl, nitro,  
 cyano, chloro, methoxy, phenyloxy, acetyl, amino,  
 dimethylamino and aminomethyl.

10

#### Indications

Compounds of the present invention would be useful  
 for, but not limited to, the prevention or treatment of  
 obesity and obesity-related diseases. The compounds of the  
 15 invention have MCR agonist activity, including MCR4 agonist  
 activity.

Compounds of formula I are MCR agonists and as such  
 are useful in the treatment, control or prevention of  
 diseases, disorders or conditions responsive to the  
 20 activation of one or more of the MCRs including, but are not  
 limited to, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, and/or MCR5. Such  
 diseases, disorders or conditions include, but are not  
 limited to, obesity (by reducing appetite, increasing  
 metabolic rate, reducing fat intake or reducing carbohydrate  
 25 craving), diabetes mellitus (by enhancing glucose tolerance,  
 decreasing insulin resistance), hypertension,  
 hyperlipidemia, osteoarthritis, cancer, gall bladder  
 disease, sleep apnea, depression, anxiety, compulsion,  
 neuroses, insomnia/sleep disorder, substance abuse, pain,  
 30 male and female sexual dysfunction (including impotence,  
 loss of libido and erectile dysfunction), fever,  
 inflammation, immunomodulation, rheumatoid arthritis, skin  
 tanning, acne and other skin disorders, neuroprotective and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 57 -

cognitive and memory enhancement including the treatment of Alzheimer's disease.

Other conditions that can be treated with the MC receptor agonists of the invention include, but are not limited to, disuse deconditioning; organ damage such as occurs in response to organ transplantation or ischemic injury such as that which can occur after reperfusion or stroke; adverse reactions associated with cancer chemotherapy; diseases such as atherosclerosis that are mediated by free radicals and nitric oxide action; bacterial endotoxic sepsis and related shock; adult respiratory distress syndrome; and autoimmune or other patho-immunogenic diseases or reactions such as allergic reactions or anaphylaxis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, transplant atherosclerosis and parasitic mediated immune dysfunctions such as Chagas' Disease.

Another aspect of the present invention provides a method for the treatment or prevention of obesity or diabetes in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formulas I-IV. Compounds of the present invention also are useful as G protein agonists.

Besides being useful for human treatment, these compounds are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm animals, including mammals, rodents, and the like. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

As used herein, the compounds of the present invention include the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 58 -

**Definitions**

As used herein, the terms "regulate" or "regulatory" mean to control by enhancing, limiting, restricting, restraining, modulating or moderating. Such regulation includes the pleiotropic, redundant, synergistic or antagonistic effects that occur due to the activity of biological agents such as cytokines, which can affect a variety of biological functions directly or indirectly through cascade or biofeedback mechanisms.

10 The term "prevention" includes either preventing the onset of disorders altogether or delaying the onset of a pre-clinically evident stage of disorders in individuals. This includes prophylactic treatment of those at risk of developing a disease, such as a cancer, for example. "Prophylaxis" is another term for prevention.

A "pharmaceutically-acceptable derivative" denotes any salt, ester of a compound of this invention, or any other compound which upon administration to a patient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention, or a metabolite or residue thereof, characterized by the ability to inhibit angiogenesis.

As used herein, "MCR4 agonist" and "MCR3 agonist" refers to a compound with affinity for MCR4 or MCR3, respectively, that results in measurable biological activity in cells, tissues, or organisms which contain MCR4 or MCR3.

As used herein, "MCR3" and "MCR4" mean the known MCR3 and MCR4 receptors, their splice variants, and undescribed receptors. MCR3 is described by Gantz et al., supra (human MCR3), Desarnaud et al., supra (mouse MCR3) and L. Reyfuss et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 8856-8860 (1993) (rat MCR3). MCR4 receptors are described by Gantz et al., supra (human MCR4), J.D. Alvaro et al., Mol. Pharmacol., 50,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 59 -

583- 91 (1996) (rat MCR4) and Takeuchi, S. and Takahashi, S., Gen- Comp-Endocrinol., 112(2), 220-31 (1998) (chicken MCR4).

5 The phrase "therapeutically-effective" is intended to qualify the amount of each agent, which will achieve the goal of improvement in disorder severity and the frequency of incidence over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

10 "Erectile dysfunction" is a disorder involving the failure of a male mammal to achieve erection, ejaculation, or both. Symptoms of erectile dysfunction include an inability to achieve or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, or inability to achieve an  
15 orgasm. The term "impotence" is oftentimes employed to describe this condition.

The term "H" denotes a single hydrogen atom. This radical may be attached, for example, to an oxygen atom to form a hydroxyl radical.

20 Where the term "alkyl" is used, either alone or within other terms such as "haloalkyl" and "alkylamino", it embraces linear or branched radicals having one to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals are "lower alkyl" radicals having one to about six carbon atoms.  
25 Examples of such radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, hexyl and the like. Even more preferred are lower alkyl radicals having one or two carbon atoms. The term "alkylenyl" embraces bridging divalent alkyl radicals such  
30 as methylenyl (-CH<sub>2</sub>-) and ethylenyl (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

The term "alkenyl" embraces linear or branched radicals of two to about twelve carbon atoms having at least one carbon-carbon double bond. More preferred alkenyl radicals are "lower alkenyl" radicals having two to about

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 60 -

six carbon atoms. Most preferred lower alkenyl radicals are radicals having two to about four carbon atoms. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, allyl, propenyl, butenyl and 4-methylbutenyl. The terms "alkenyl" and "lower alkenyl", embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations.

The term "alkynyl" denotes linear or branched radicals having two to about twelve carbon atoms having at least one carbon carbon triple bond. More preferred alkynyl radicals are "lower alkynyl" radicals having two to about six carbon atoms. Most preferred are lower alkynyl radicals having two to about four carbon atoms. Examples of such radicals include propargyl, butynyl, and the like.

The term "halo" means halogens such as fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms.

The term "haloalkyl" embraces radicals wherein any one or more of the alkyl carbon atoms is substituted with one or more halo radicals as defined above. Specifically embraced are monohaloalkyl, dihaloalkyl and polyhaloalkyl radicals. A monohaloalkyl radical, for one example, may have either an iodo, bromo, chloro or fluoro atom within the radical. Dihalo and polyhaloalkyl radicals may have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo radicals. "Lower haloalkyl" embraces radicals having 1-6 carbon atoms. Even more preferred are lower haloalkyl radicals having one to three carbon atoms. Examples of haloalkyl radicals include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. "Perfluoroalkyl" means alkyl radicals having all hydrogen atoms replaced with fluoro atoms. Examples include trifluoromethyl and pentafluoroethyl.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 61 -

The term "hydroxyalkyl" embraces linear or branched alkyl radicals having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more hydroxyl radicals. More preferred hydroxyalkyl radicals are "lower hydroxyalkyl" radicals having one to six carbon atoms and one or more hydroxyl radicals. Examples of such radicals include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl and hydroxyhexyl. Even more preferred are lower hydroxyalkyl radicals having one to three carbon atoms.

10 The term "alkoxy" embraces linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of one to about ten carbon atoms. More preferred alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having one to six carbon atoms. Examples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, 15 butoxy and tert-butoxy. Even more preferred are lower alkoxy radicals having one to three carbon atoms.

Alkoxy radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide "haloalkoxy" radicals. Even more preferred are lower 20 haloalkoxy radicals having one to three carbon atoms. Examples of such radicals include fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy and fluoropropoxy.

The term "aryl", alone or in combination, means a 25 carbocyclic aromatic system containing one or two rings wherein such rings may be attached together in a fused manner. The term "aryl" embraces aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, and indanyl. More preferred aryl is phenyl. Said "aryl" group may have 1 30 to 3 substituents such as lower alkyl, hydroxyl, halo, haloalkyl, nitro, cyano, alkoxy and lower alkylamino.

The term "heterocyclyl" embraces saturated, partially saturated and unsaturated heteroatom-containing ring-shaped radicals, where the heteroatoms may be selected from

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 62 -

nitrogen, sulfur and oxygen. It does not include rings containing -O-C-, -O-S- or -S-S- portions. Said "heterocyclyl" group may have 1 to 3 substituents such as hydroxyl, halo, haloalkyl, cyano, lower alkyl, lower aralkyl, oxo, lower alkoxy, amino and lower alkylamino.

5 Examples of saturated heterocyclic radicals include saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atoms [e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, pyrrolinyl, piperazinyl]; saturated 3 to 6-  
10 membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g. morpholinyl]; saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g., thiazolidinyl]. Examples of partially saturated heterocyclyl  
15 radicals include dihydrothienyl, dihydropyranyl, dihydrofuryl and dihydrothiazolyl.

The term "heterocyclyl" also includes bridged heterocyclic groups, having 5-8 members. Examples of such radicals include 8-aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 7-aza-  
20 bicyclo[2.2.1]heptyl, 5-aza-bicyclo[2.1.1]hexyl, and the like. Examples of unsaturated heterocyclic radicals, also termed "heteroaryl" radicals, include unsaturated 5 to 6 membered heteromonocyclyl group containing 1 to 4 nitrogen atoms, for example, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 2-  
25 pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl [e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl]; unsaturated 5- to 6-membered heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for example, pyranyl, 2-furyl, 3-furyl, etc.; unsaturated 5 to  
30 6-membered heteromonocyclic group containing a sulfur atom, for example, 2-thienyl, 3-thienyl, etc.; unsaturated 5- to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl [e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 63 -

oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl]; unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl [e.g., 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl].

The term also embraces radicals where heterocyclic radicals are fused/condensed with aryl radicals: unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 5 nitrogen atoms, for example, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl [e.g., tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl]; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl]; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl]. Preferred heterocyclic radicals include five to ten membered fused or unfused radicals. More preferred examples of heteroaryl radicals include quinolyl, isoquinolyl, imidazolyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, furyl, and pyrazinyl. Other preferred heteroaryl radicals are 5- or 6-membered heteroaryl, containing one or two heteroatoms selected from sulfur, nitrogen and oxygen, selected from thienyl, furyl, pyrrolyl, indazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, piperidinyl and pyrazinyl.

The term "sulfonyl", whether used alone or linked to other terms such as alkylsulfonyl, denotes respectively divalent radicals  $-SO_2-$ .

The term "alkylsulfonyl" embraces sulfonyl radicals substituted with an alkyl radical. More preferred alkylsulfonyl radicals are "lower alkylsulfonyl" radicals having one to six carbon atoms. Even more preferred are

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 64 -

lower alkylsulfonyl radicals having one to three carbon atoms. Examples of such lower alkylsulfonyl radicals include methylsulfonyl, and ethylsulfonyl.

The terms "sulfamyl," "aminosulfonyl" and  
5 "sulfonamidyl," denotes a sulfonyl radical substituted with an amine radical,  $(-\text{SO}_2\text{NH}_2)$ .

The term "alkylaminosulfonyl" includes "N-alkylaninosulfonyl" where sulfonyl radicals are substituted with one or two alkylamino radical(s). More preferred  
10 alkylaninosulfonyl radicals are "lower alkylaminosulfonyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms. Even more preferred are lower alkylaminosulfonyl radicals having one to three carbon atoms. Examples of such lower  
alkylaminosulfonyl radicals include N-methylaminosulfonyl,  
15 and N-ethylaminosulfonyl.

The terms "carboxy" or "carboxyl", whether used alone or with other terms, such as "carboxyalkyl", denotes  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

The term "carbonyl", whether used alone or with other terms, such as "aminocarbonyl", denotes  $-(\text{C}=\text{O})-$ .

20 The term "aminocarbonyl" denotes an amide group of the formula  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

The term "alkoxycarbonyl" denotes an ester group, where a carbonyl radical is substituted with an alkoxy radical. More preferred are "lower alkoxycarbonyl" having  
25 lower alkoxy radicals as described above attached to a carbonyl radical.

The terms "N-alkylaminocarbonyl" and "N,N-dialkylaminocarbonyl" denote aminocarbonyl radicals substituted with one or two alkyl radicals, respectively.  
30 More preferred are "lower alkylaminocarbonyl" having lower alkyl radicals as described above attached to an aminocarbonyl radical.

The terms "N-arylaminocarbonyl" and "N-alkyl-N-arylaminocarbonyl" denote aminocarbonyl radicals

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 65 -

substituted, respectively, with one aryl radical, or one alkyl and one aryl radical.

The terms "heterocyclalkylenyl" and "heterocyclalkyl" embrace heterocyclic-substituted alkyl radicals. More preferred heterocyclalkylenyl radicals are "5- or 6-membered heterocyclalkylenyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms and a 5- or 6-membered heterocycl radical. Similarly, "heteroarylalkylenyl" and "heteroarylalkyl" embrace heteroaryl-substituted alkyl radicals. Even more preferred are lower heteroarylalkylenyl radicals having alkyl portions of one to three carbon atoms. Examples include such radicals as pyridylmethyl and thienylmethyl.

The terms "aralkyl" and "arylalkyl" embrace aryl-substituted alkyl radicals. Preferable aralkyl radicals are "lower aralkyl" radicals having aryl radicals attached to alkyl radicals having one to six carbon atoms. Even more preferred are "phenylalkylenyl" having alkyl portions of one to three carbon atoms. Examples of such radicals include benzyl, diphenylmethyl and phenylethyl. The aryl in said aralkyl may be additionally substituted, such as with halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl and haloalkoxy.

The term "alkylthio" embraces radicals containing a linear or branched alkyl radical, of one to ten carbon atoms, attached to a divalent sulfur atom. Even more preferred are lower alkylthio radicals having one to three carbon atoms. An example of "alkylthio" is methylthio, (CH<sub>3</sub>S-).

The term "alkylthioalkyl" embraces radicals containing a alkylthio radical, of one to ten carbon atoms, attached to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. Even more preferred are lower alkthioalkyl radicals, where each alkyl portion contains one to six

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 66 -

carbon atoms. An example of "alkthicalkyl" is meththiomethyl ( $\text{CH}_3\text{SCH}_2-$ ).

The term "alkoxyalkyl" embrace radicals containing an alkoxy radical, of one to about ten carbon atoms, attached  
5 to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred alkoxyalkyl radicals are "lower alkoxyalkyl" radicals having alkyl portions each with one to six carbon atoms. Examples of such radicals include methoxyethyl, ethoxymethyl, methoxymethyl, and the like.  
10 Even more preferred are lower alkoxyalkyl radicals where each alkyl portion has one to three carbon atoms.

The term "aminoalkyl" embraces linear or branched alkyl radicals having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more amino radicals.  
15 More preferred aminoalkyl radicals are "lower aminoalkyl" radicals having one to six carbon atoms and one or more amino radicals. Examples of such radicals include aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, aminobutyl and aminohexyl. Even more preferred are lower aminoalkyl  
20 radicals having one to three carbon atoms.

The term "aminoalkylamino" embraces aminoalkyl radicals having one to about ten carbon atoms any one of which are substituted on an amino radical. More preferred aminoalkylamino radicals are "lower aminoalkylamino"  
25 radicals having one to six carbon atoms. Examples of such radicals include aminomethylamino, aminoethylamino, aminopropylamino and aminobutylamino. Even more preferred are lower aminoalkylamino radicals having one to three carbon atoms.

30 The term "aminoalkoxy" embraces alkoxy radicals having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more amino radicals. More preferred aminoalkoxy radicals are "lower aminoalkoxy" radicals having one to six carbon atoms and one or more amino radicals.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 67 -

Examples of such radicals include aminomethoxy, and aminopropoxy. Even more preferred are lower aminoalkoxy radicals having one to three carbon atoms.

The term "alkylcarbonylaminoalkyl" embraces aminoalkyl radicals which are substituted with an alkylcarbonyl radical. More preferred alkylcarbonylaminoalkyl radicals are "lower alkylcarbonylaminoalkyl" radicals having alkyl portions each containing one to six carbon atoms. Examples of such radicals include methylcarbonylmethylamino, and the like. Even more preferred are lower alkylcarbonylaminoalkyl radicals having alkyl portions each containing one to three carbon atoms.

The term "alkylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with an alkyl radical. More preferred are C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl and propylcarbonyl.

The term "alkoxyalkylcarbonyl" denotes alkylcarbonyl groups which have been substituted with one or more alkoxy radicals. More preferred are C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as methoxymethylcarbonyl, and the like.

The term "arylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with aryl radicals, such as phenylcarbonyl. The arylcarbonyl radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical.

The term "heteroarylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with a heteroaryl radical, such as thienylcarbonyl. The "heteroarylcarbonyl" radicals may be further substituted on the heteroaryl ring portion of the radical.

The terms "aralkylcarbonyl" and "arylalkylcarbonyl" denote carbonyl groups which have been substituted with aralkyl radicals. More preferred are phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as benzylcarbonyl. The

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 68 -

aralkylcarbonyl radicals may be further substituted on the aryl ring portion.

The term "heterocyclylalkylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with heterocyclylalkyl radicals. More preferred are heterocyclyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as thienylmethylcarbonyl, and the like. The "heterocyclylalkylcarbonyl" radicals may be further substituted on the heterocyclyl ring portion of the radical.

10 The term "heteroarylalkylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted heteroarylalkyl radicals. More preferred are heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as pyridylmethylcarbonyl, and the like. The "heteroarylalkylcarbonyl" radicals may be further substituted on the heteroaryl ring portion of the radical.

15 The term "cycloalkylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with cycloalkyl radicals, such as cyclopropylcarbonyl. More preferred contain C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl radicals. The "cycloalkylcarbonyl" radicals may be further substituted on the cycloalkyl ring portion of the radical.

20 The term "cycloalkylalkylcarbonyl" denotes carbonyl groups which have been substituted with cycloalkylalkyl radicals. More preferred are C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylcarbonyl radicals, such as cyclopentylmethylcarbonyl. The cycloalkylalkylcarbonyl radicals may be further substituted on the aryl ring portion.

25 The term "alkylamino" embraces "N-alkylamino" and "N,N-dialkylamino" where amino groups are substituted with one alkyl radical and with two alkyl radicals, respectively. 30 More preferred alkylamino radicals are "lower alkylamino" radicals having one or two alkyl radicals of one to six carbon atoms. Even more preferred are lower alkylamino radicals having one to three carbon atoms. Suitable



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 69 -

alkylamino radicals may be mono or dialkylamino such as N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino or the like.

The term "alkylaminoalkyl" embraces alkyl radicals substituted with alkylamino radicals. More preferred alkylaminoalkyl radicals are "lower alkylaminoalkyl" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Even more preferred are lower alkylaminoalkyl radicals having alkyl radicals of one to three carbon atoms. Suitable alkylaminoalkyl radicals may be mono or dialkyl, such as N-methylaminomethyl, N,N-dimethylaminoethyl, N,N-diethylaminomethyl and the like.

The term "alkylaminoalkylamino" embraces alkylamino radicals substituted with alkylamino radicals. More preferred alkylaminoalkylamino radicals are "lower alkylaminoalkylamino" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Even more preferred are radicals having alkyl radicals of one to three carbon atoms. Suitable alkylaminoalkylamino radicals may be mono or dialkyl, such as N-methylaminomethylamino, N,N-dimethylaminoethylamino, N,N-diethylaminomethylamino or the like.

The term "arylamino" denotes amino groups which have been substituted with one or two aryl radicals, such as N-phenylamino. The arylamino radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical.

The term "heteroarylamino" denotes amino groups which have been substituted with one or two heteroaryl radicals, such as N-thienylamino. The "heteroarylamino" radicals may be further substituted on the heteroaryl ring portion of the radical.

The term "alkylaminoalkyl" embraces alkyl radicals substituted with alkylamino radicals. More preferred alkylaminoalkyl radicals are "lower alkylaminoalkyl" radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 70 -

attached to a amino group. Even more preferred are lower alkylamino radicals having alkyl radicals of one to three carbon atoms. Suitable alkylamino radicals may be mono or dialkylamino such as N-methylaminomethyl, N,N-

5 dimethylaminoethyl, N,N-diethylaminomethyl or the like.

The term "cycloalkylaminoalkyl" denotes aminoalkyl groups which have been substituted with one or two cycloalkyl radicals. More preferred are C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl radicals, such as N-cyclohexylmethylaminomethyl. The cycloalkylalkylaminoalkyl radicals may be further substituted on the cycloalkyl ring portion of the radical.

The term "cycloalkylalkylaminoalkyl" denotes aminoalkyl groups which have been substituted with one or two cycloalkylalkyl radicals. More preferred are C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl radicals, such as N-cyclohexylmethylaminomethyl. The cycloalkylalkylaminoalkyl radicals may be further substituted on the cycloalkyl ring portion.

20 The terms "aralkylamino" and "arylalkylamino" denote amino groups which have been substituted with one or two aralkyl radicals. More preferred are phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamino radicals, such as N-benzylamino. The aralkylamino radicals may be further substituted on the aryl ring portion.

25 The term "heterocyclylalkylamino" denotes amino groups which have been substituted with one or two heterocyclylalkyl radicals. More preferred include heterocyclyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamino, such as N-thienylmethylamino, and the like. The "heterocyclylalkylamino" radicals may be further substituted on the heterocyclyl ring portion of the radical.

30 The term "heteroarylalkylamino" denotes amino groups which have been substituted with one or two heteroarylalkyl radicals. More preferred are heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamino,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 73 -

such as N-thienylmethylamino, and the like. The "heteroarylalkylamino" radicals may be further substituted on the heteroaryl ring portion of the radical.

The terms "N-alkyl-N-arylamino" and "N-aralkyl-N-alkylamino" denote amino groups which have been substituted with one aralkyl and one alkyl radical, or one aryl and one alkyl radical, respectively, to an amino group.

The term "arylaminoalkyl" denotes aminoalkyl groups which have been substituted with one or two aryl radicals. More preferred are arylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl radicals, such as N-phenylaminomethyl. The arylaminoalkyl radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical.

The term "heteroarylaminomethyl" denotes aminoalkyl groups which have been substituted with one or two heteroaryl radicals. More preferred are heteroarylaminomethyl radicals, such as N-thienylaminomethyl. The "heteroarylaminomethyl" radicals may be further substituted on the heteroaryl ring portion of the radical.

The terms "aralkylaminomethyl" and "arylaminoalkyl" denote aminoalkyl groups which have been substituted with one or two aralkyl radicals. More preferred are phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aralkylaminomethyl radicals, such as N-benzylaminomethyl. The aralkylaminomethyl radicals may be further substituted on the aryl ring portion.

The term "arylthio" embraces aryl radicals of six to ten carbon atoms, attached to a divalent sulfur atom. An example of "arylthio" is phenylthio. The aryl portion may be further substituted.

The term "aralkylthio" embraces aralkyl radicals as described above, attached to a divalent sulfur atom. More preferred are phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aralkylthio radicals. An example of "aralkylthio" is benzylthio. The aryl portion may be further substituted.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 72 -

The term "aryloxy" embraces optionally substituted aryl radicals, as defined above, attached to an oxygen atom. Examples of such radicals include phenoxy.

5 The term "aralkoxy" embraces oxy-containing aralkyl radicals attached through an oxygen atom to other radicals. More preferred aralkoxy radicals are "lower aralkoxy" radicals having optionally substituted phenyl radicals attached to lower alkoxy radical as described above. The aryl portion may be further substituted.

10 The term "heteroaryloxy" embraces optionally substituted heteroaryl radicals, as defined above, attached to an oxygen atom.

The term "heteroarylalkoxy" embraces heteroarylalkyl radicals attached through an oxygen atom. More preferred heteroarylalkoxy radicals are "lower heteroarylalkoxy" radicals having optionally substituted heteroarylalkyl radicals attached to lower alkoxy radical as described above.

20 The term "aryloxyalkyl" embraces radicals containing an aryloxy radical attached to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred aryloxyalkyl radicals are "lower phenyloxyalkyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms. Examples of such radicals include phenoxyethyl, phenoxymethyl, and the like. Even more preferred are lower aryloxyalkyl radicals having alkyl portions of one to three carbon atoms.

25 The term "heteroaryloxyalkyl" embraces radicals containing an heteroaryloxy radical attached to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred heteroaryloxyalkyl radicals are "lower heteroaryloxyalkyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms. Examples of such radicals include pyridyloxyethyl, and the like. Even more preferred are lower

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 73 -

heteroaryloxyalkyl radicals having alkyl portions of one to three carbon atoms.

The term "heteroarylalkyloxyalkyl" embraces radicals containing an heteroarylalkyloxy radical attached to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred heteroarylalkyloxyalkyl radicals are "lower heteroarylalkyloxyalkyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms. Examples of such radicals include pyridylmethyloxymethyl, and the like. Even more preferred are lower heteroarylalkyloxyalkyl radicals having alkyl portions of one to three carbon atoms.

The term "aralkyloxyalkyl" embraces radicals containing an aralkyloxy radical attached to a linear or branched alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred aralkyloxyalkyl radicals are "lower phenylalkyloxyalkyl" radicals having alkyl portions of one to six carbon atoms each. Examples of such radicals include benzyloxyethyl, phenylethyloxymethyl, and the like. Even more preferred are lower aralkyloxyalkyl radicals having alkyl portions of one to three carbon atoms each.

The term "cycloalkyl" includes saturated carbocyclic groups. Preferred cycloalkyl groups include C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> rings. More preferred compounds include, cyclopentyl, cyclopropyl, and cyclohexyl.

The term "comprising" is meant to be open ended, including the indicated component but not excluding other elements.

The present invention preferably includes compounds that are agonists of the melanocortin-4 receptor.

The present invention also comprises the use of a compound of the invention, or pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment either acutely or chronically of an obesity mediated disease state, including those described

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 74 -

previously. The compounds of the present invention are useful in the manufacture of an anti obesity medicament. The compounds of the present invention are also useful in the manufacture of a medicament to attenuate or prevent disorders through antagonism of melanocortin receptor.

The present invention comprises a pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a compound of Formulas I-IV in association with a least one pharmaceutically-acceptable carrier, adjuvant or diluent.

The present invention also comprises a method of treating obesity related disorders, in a subject, the method comprising treating the subject having or susceptible to such disorder with a therapeutically-effective amount of a compound of Formulas I-IV.

#### COMBINATIONS

While the compounds of the invention can be administered as the sole active pharmaceutical agent, they can also be used in combination with one or more compounds of the invention or other agents. When administered as a combination, the therapeutic agents can be formulated as separate compositions that are administered at the same time or sequentially at different times, or the therapeutic agents can be given as a single composition.

The phrase "co-therapy" (or "combination-therapy"), in defining use of a compound of the present invention and another pharmaceutical agent, is intended to embrace administration of each agent in a sequential manner in a regimen that will provide beneficial effects of the drug combination, and is intended as well to embrace co-administration of these agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule having a fixed ratio of these active agents or in multiple, separate capsules for each agent.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 75 -

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the accepted dosage ranges. Compounds of Formula I may also be administered sequentially with known agents when a combination formulation is inappropriate. The invention is not limited in the sequence of administration; compounds of formula I-IV may be administered either prior to or after administration of the known agents.

Specifically, the administration of compounds of the present invention may be in conjunction with additional antiobesity agents or appetite regulating agents, therapies known to those skilled in the art.

Such agents may be selected from the group consisting of CART (cocaine amphetamine regulated transcript) agonists, NPY (neuropeptide Y) antagonists, MC4 (melanocortin-4) agonists, orexin antagonists, TNF (tumor necrosis factor) agonists, CRF (corticotropin releasing factor) agonists, CRF BP (corticotropin releasing factor binding protein) antagonists, urocortin agonists, P3 agonists, IVISH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, MCH (melanocyte-concentrating hormone) antagonists, CCK (cholecystokinin) agonists, serotonin re-uptake inhibitors, serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors, 5HT (serotonin) agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone, growth hormone releasing compounds, TRH (thyrotropin releasing hormone) agonists, UCP 2 or 3 (uncoupling protein 2 or 3) modulators, leptin agonists, DA (dopamine) agonists (bromocriptin, doprexin), lipase/amylase inhibitors, PPAR modulators, RXR modulators or TR P agonists.

Specifically such agents include leptin, topiramate, bupropion, dexamphetamine or amphetamine, fenfluramine, dexfenfluramine or sibutramine, orlistat, mazindol or phentermine.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 76 -

Furthermore, the present compounds may be administered in combination with one or more anti hypertensive agents. Examples of anti-hypertensive agents are P- blockers such as alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol and

5 metoprolol, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril and ramipril, calcium channel blockers such as nifedipine, felodipine, nicardipine, isradipine, nimodipine, diltiazem and verapamil, and  $\alpha$ -blockers such as

10 doxazosin, urapidil, prazosin and terazosin, insulin sensitizers including PPARY agonists [such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, BRL49653 and the like)] and biguanides such as metformin and phenformin, insulin or insulin mimetics, sulfonylureas such

15 as tolbutamide and glipizide, glucosidase inhibitors (such as acarbose), cholesterol lowering agents such as [HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), sequestrants (cholestyramine, colestipol and a

20 dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), nicotinyl alcohol nicotinic acid or a salt thereof, proliferator-activator receptor ( $\alpha$ ) agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and benzafibrate), inhibitors of cholesterol

25 absorption for example beta-sitosterol and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase) inhibitors for example melinamide, probucol, vitamin E, and thyromimetics] PPAR $\delta$  agonists, antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, or P3

30 adrenergic receptor agonists, feeding behavior modifying agents such as neuropeptide Y antagonists (e.g. neuropeptide Y5), PPAR $\alpha$  agonists by Glaxo, PPARY antagonists, serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine and sertraline, growth hormone secretagogues such as MK-0677; and agents



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 77 -

useful in the treatment of male and/or female sexual dysfunction which include phosphodiesterase V (PDE-V) inhibitors, such as sildenafil and IC-351;  $\alpha$ 2-adrenergic receptor antagonists, such as phentolamine mesylate; and dopamine-receptor agonists, such as apomorphine. Further reference can be made to Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

10 The present invention comprises a process for the preparation of a compound of Formula I-IV.

Compounds of the present invention can possess, in general, one or more asymmetric carbon atoms and are thus capable of existing in the form of optical isomers as well as in the form of racemic or non-racemic mixtures thereof.

15 The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, e.g., by formation of diastereoisomeric salts, by treatment with an optically active acid or base. Examples of appropriate acids are tartaric, diacetyltartaric, dibenzoyltartaric, ditoluoyltartaric, and camphorsulfonic acid and then separation of the mixture of diastereoisomers by crystallization followed by liberation of the optically active bases from these salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of a chiral chromatography column optimally chosen to maximize the separation of the enantiomers. Still another available method involves synthesis of covalent diastereoisomeric molecules by reacting compounds of the invention with an optically pure acid in an activated form or an optically pure isocyanate. The synthesized diastereoisomers can be separated by conventional means such as chromatography, distillation, crystallization or sublimation, and then hydrolyzed to deliver the enantiomerically pure compound.

30 The optically active compounds of the invention can

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 78 -

likewise be obtained by using active starting materials. Those isomers may be in the form of a free acid, a free base, an ester or a salt.

Compounds of the present invention can possess, in general, tautomeric forms, which are included in the family of compounds in Formula I-IV.

Also included in the family of compounds of Formula I-IV are the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The term "pharmaceutically-acceptable salts" embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically-acceptable. Suitable pharmaceutically-acceptable acid addition salts of compounds of Formula I-IV may be prepared from an inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, arylaliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, example of which are formic, acetic, adipic, butyric, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, 4-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, 2-hydroxyethanesulfonic, toluenesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, camphoric, camphorsulfonic, digluconic, cyclopentanepropionic, dodecylsulfonic, glucoheptanoic, glycerophosphonic, heptanoic, hexanoic, 2-hydroxy-ethanesulfonic, nicotinic, 2-naphthalenesulfonic, oxalic, palmoic, pectinic, persulfuric, 2-phenylpropionic, picric, pivalic propionic, succinic, tartaric, thiocyanic, mesylic, undecanoic, stearic, algenic,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 79 -

$\beta$ -hydroxybutyric, salicylic, galactaric and galacturonic acid. Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of Formula I-IV include metallic salts, such as salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc, or salts made from organic bases including primary, secondary and tertiary amines, substituted amines including cyclic amines, such as caffeine, arginine, diethylamine, N-ethyl piperidine, histidine, glucamine, isopropylamine, lysine, morpholine, N-ethyl morpholine, piperazine, piperidine, triethylamine, trimethylamine. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compound of the invention by reacting, for example, the appropriate acid or base with the compound of Formulas I-IV.

Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

Examples of acids that may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, sulphuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, succinic acid and citric acid. Other examples include salts with alkali metals or alkaline earth metals, such as sodium, potassium, calcium or magnesium or with organic bases.

Additional examples of such salts can be found in Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977).

WO 03/009850

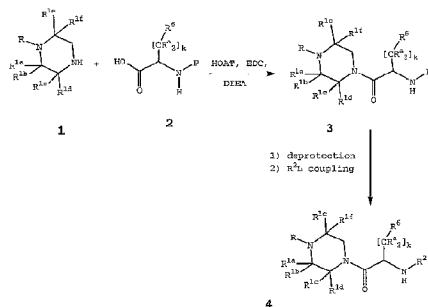
PCT/US02/23926

- 80 -

## GENERAL SYNTHETIC PROCEDURES

The compounds of the invention can be synthesized according to the following procedures of Schemes 1-14, wherein the substituents are as defined for Formulas I-IV, above, except where further noted.

Scheme 1



10

Compounds of Formula I may be prepared in a convergent manner as described in Scheme 1. Protected amino acids 2 (where P is a protecting group) are coupled with the substituted piperazine 1 using standard peptide coupling conditions, such as with HOAT, EDC, and DIEA in a solvent, such as MeCl<sub>2</sub>, and reacted at RT, to afford the protected piperazine amino acid 3. The protected amino acid derivatives 2 are commercially available or may be prepared by literature methods (R.M. Williams, Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989). Similarly, substituted piperazines 1 are either commercially available, can be prepared via literature methods, or may be prepared following literature methods described for

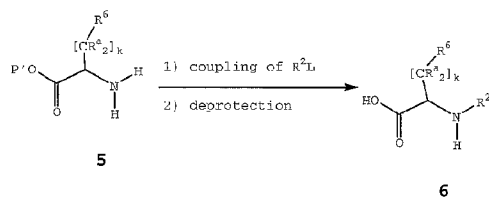
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 81 -

analogous compounds. Some of these methods are illustrated in the subsequent schemes. Removal of the protecting group P (CBZ, BOC, etc.) is accomplished using conventional methods, such as with a solution of 50% TFA and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to remove a Boc group, to yield the free amine. The free amine is treated with base, such as DIEA in a solvent, such as  $\text{MeCl}_2$ . The reaction mixture is coupled with  $\text{R}^2\text{L}$  (where L is a leaving group), such as a substituted acid using standard peptide coupling conditions, such as with HOAT, EDC, and DIEA in a solvent, at a temperature such as of about RT, to yield the desired compound 4.

Scheme 2



15

Amino acid ester intermediate 5, wherein P' is an acid protecting group including  $\text{C}_{1-4}$  alkyl (such as methyl or ethyl), benzyl or allyl group, can be synthesized by well documented methods in the literature. Coupling of  $\text{R}^2\text{L}$  (where L is a leaving group) and ester 5, such as with a substituted acid under standard peptide coupling conditions followed by removal of the ester group P' yields the intermediate 6.

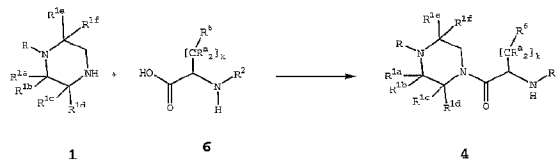
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 82 -

Scheme 3

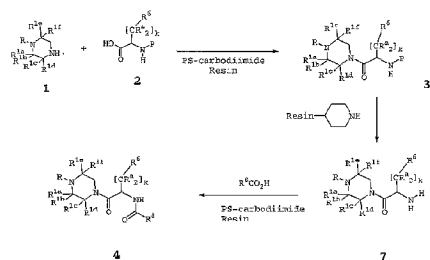


5

Compounds of Formula I may also be prepared in a convergent manner as described in Scheme 3. Compounds 4 are obtained by coupling intermediates 6 to piperidines 1 under standard peptide coupling reaction conditions.

10

Scheme 4



Chemical libraries can be made using variations of the above described chemistry to make compounds of Formula I as described in Scheme 4. Piperazine 1 is added to PS-carbodiimide resin, and an Fmoc protected amino acid. Excess piperazine 1 is scavenged, such as with PS-isocyanate resin. The reaction mixture is filtered into vials

20

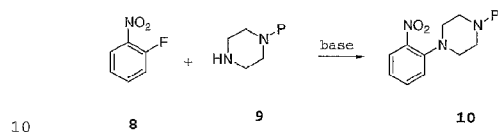
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 83 -

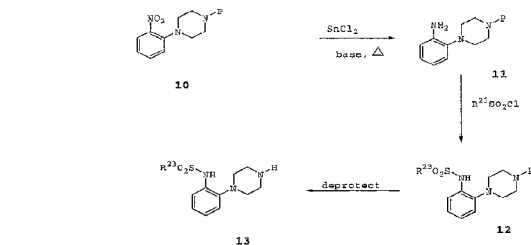
containing DMAF and piperidine-4-carboxylic acid polyamine resin HL. PS-carbodiimide resin and  $R^3CO_2H$  are added. The reactions are filtered and excess amine is scavenged, such as with PS-isocyanate resin. The compounds are deprotected if needed to yield compounds **4**. Other conditions and resins known to one skilled in the art can be used.

Scheme 5



Substituted piperazines can be prepared such as by the method described in Scheme 5. 2-Fluoronitrobenzene **8**, DIEA, 1-benzylpiperazine **9** and a solvent such as DMF are reacted to yield the nitrophenylpiperazine **10**.

Scheme 6



Benzenesulforamide piperazines are prepared by the method described in Scheme 6. An excess of  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  is

WO 03/009850

PCT/US02/23926

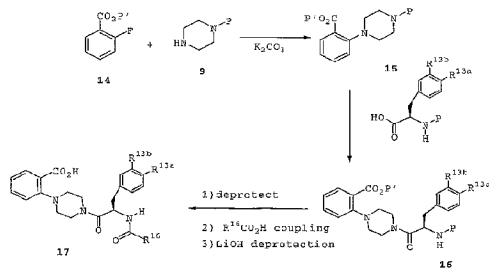
- 84 -

added to a solution of protected 1-(2-nitrophenyl)piperazine **10** in a solvent, such as an alcohol, preferably EtOH. The reaction mixture is warmed, such as at a temperature of about 60°C and then treated with base, such as with 1N NaOH and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to afford the protected amine **11**. Alternatively, the nitro compound may be hydrogenated, such as with H<sub>2</sub> in the presence of 10% Pd/C.

Substituted sulfonyl chloride is added to a mixture of protected 2-piperazinylphenylamine **11** and a base, such as pyridine, in a non-protic solvent such as CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The reaction is heated, such as at a temperature greater than RT, more preferably at reflux. After cooling to RT, base is added, such as a satd soln of NaHCO<sub>3</sub>, to afford the protected sulfone **12**.

The sulfone **12** is deprotected to form the free piperazine **13**. For example, where the piperazine is benzyl protected, the benzyl group is removed by 10% Pd/C and HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> in a solvent such as MeOH, and heating, such as at reflux to yield the sulfonamide **13**. One skilled in the art knows how to remove other protecting groups.

Scheme 7



25



WO 03/009850

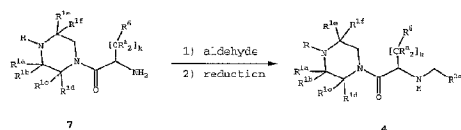
PCT/US02/23926

- 85 -

Benzoic derivatives may be prepared by a process similar to that shown in Scheme 7. A mixture of ester **14**, protected piperazine **9** and base, such as  $K_2CO_3$ , is heated, such as at a temperature of about greater than  $100^\circ C$ , more preferably at about  $150^\circ C$ , to yield benzoate **15**. The protected piperaziny benzoate **15** is deprotected, such as with 10% Pd/C and  $HCO_2NH_4$  for benzyl protection, and coupled with the appropriate amino acid using traditional coupling chemistry to yield ester **16**. After further deprotection and coupling with  $R^{16}CO_2H$  (with standard peptidic conditions), the free acid **17** is formed by treatment with an aqueous solution of LiOH at a temperature greater than about RT and preferably at about  $60^\circ C$ .

15

Scheme 8



Compounds of Formula I, where  $R^2$  is  $-CH_2R^{2a}$ , may also be prepared in a convergent manner as described in Scheme 8. To a free amine **7** in a solvent, such as  $ClCH_2CH_2Cl$ , and base, such as DIEA, an aldehyde and a reducing agent, such as  $NaBH(OAc)_3$ , are added, to form the substituted amine **4**, where  $R^{2a}$  is aryl, heterocyclyl or cycloalkyl. The reaction is preferably kept at about RT.

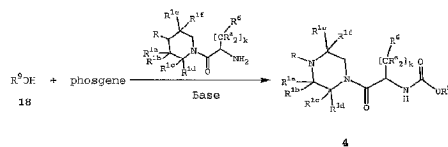
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

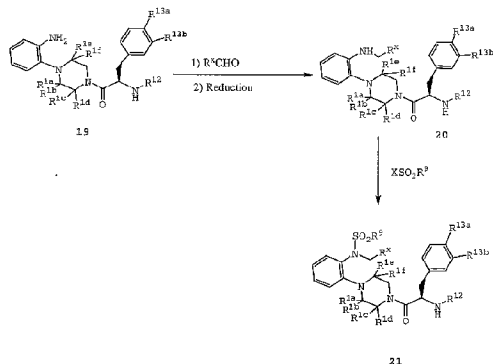
- 86 -

Scheme 9



Compounds of Formula 1, where  $R^2$  is  $-C(=O)OR^3$ , may also be prepared as described in Scheme 9. Alcohol **18** is converted to the anhydride, such as with phosgene and base, such as DIEA, at a temperature between  $-23^\circ\text{C}$  and reflux, preferably at about  $0^\circ\text{C}$  and reflux, in a suitable solvent, such as  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . To the mixture is added the piperazine derivative **7** and base to afford the amide **4**. A similar procedure can be used for the reactions of amines to form the corresponding ureas.

Scheme 10



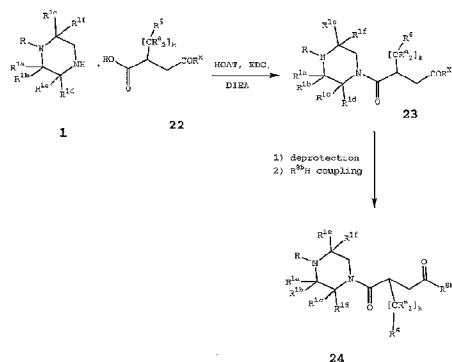
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 87 -

Compounds of Formula I may also be prepared in a convergent manner as described in Scheme 10. Following the procedure for the synthesis of Scheme 9, the aniline **20** was prepared from the corresponding amine **19**, aldehyde and reducing agent, such as  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . The aniline **20** may be further substituted using, for example methylsulfonyl chloride, base such as pyridine, and DMAP (cat.), in a suitable solvent, such as  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  to yield the sulfonamide **21**.

Scheme 11



15

Compounds of Formula I, where  $\text{R}^2$  is  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$  and Y is  $\text{CH}_2$  may be prepared as described in Scheme 11. Piperazine **1** is coupled with acid **22** (where  $\text{R}^5$  is an acid protecting group, such as alkoxy, aryloxy, benzyloxy, and the like) to form the piperazinyl amide **23**. The amide **23** is deprotected to form the free acid which can be coupled with appropriate

WO 03/009850

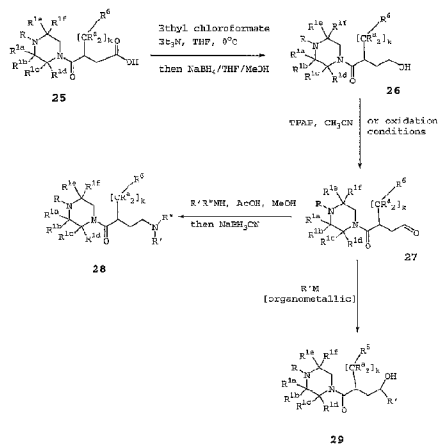
PCT/US02/23926

- 88 -

reagents (where  $R^{2b}$  is capable of reacting with an acid, such as an optionally substituted amine) to form compounds **24**. Such coupling can be normal amino acid coupling reagents.

5

Scheme 12



Alternatively, several types of compounds of Formula I, where  $R^2$  is  $-COR^3$  and Y is  $CH_2$  may be prepared as described in Scheme 12. The free acid **25** can be reduced to the alcohol **26**, for example using a two step procedure that converts the acid **25** first to the mixed carbonate, such as with ethyl chloroformate, then is reduced to the alcohol **26**, such as with  $NaBH_4$ . The alcohol **26** can be converted to the aldehyde **27** (using reagents such as with Dess Martin reagent, TPAP or Swern oxidation) which can be further reacted with substituted amines, such as in the presence of acetic acid, then reduced, such as with  $NaBH_3CN$  to form

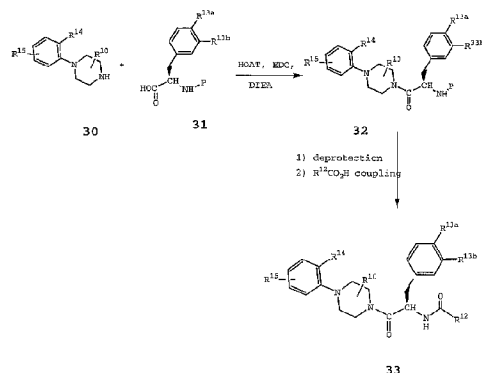
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 89 -

amines **28**. Alternatively the aldehyde **27** can react with organometallic agents to form the alcohols **29**.

Scheme 13



5

33

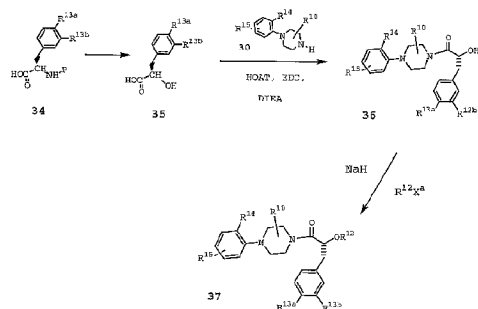
Compounds of Formula II may be prepared as described in Scheme 13. Protected D-phenylalanine derivatives **31** (where  $P$  is a protecting group) are coupled with the substituted phenyl piperazine **30** using standard peptide coupling conditions, such as with HOAT, EDC, and DIEA in a solvent, such as  $MeCl_2$ , and reacted at RT, to afford the protected piperazine phenylalanine compounds **32**. Removal of the protecting group  $P$  (CBZ, BOC, Fmoc etc.) is accomplished using conventional methods, such as with a solution of 50% TFA and  $CH_2Cl_2$  (to remove a Boc group), to yield the free amine. The free amine is treated with base, such as DIEA in a solvent, such as  $MeCl_2$ . The reaction mixture is coupled with a substituted acid, using standard peptide coupling conditions, such as with HOAT, EDC, and DIEA in a solvent, such as at a temperature of about RT, to yield the desired compound **33**.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 90 -

Scheme 14



5

Compounds of Formula I (where Y is O) may be prepared as described in Scheme 14. A protected phenylalanine derivative 34 was treated with acid, such as H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. To the solution was added an oxidizer, such as NaNO<sub>2</sub>, such as at a temperature of about 0°C, and reacted at about RT to afford the alcohol 35. The alcohol 35 is coupled with the substituted phenyl-piperazine 20 similar to the procedures previously described to afford the coupled alcohol 36. The coupled alcohol 36 is converted to the ether 37, such as by treatment with an alkali metal and a substituted halide.

The protected D-phenylalanine derivatives are commercially available or may be prepared by literature methods (R.M. Williams, Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989). Similarly, substituted piperazines are either commercially available, can be prepared via literature methods, or may be prepared following literature methods described for analogous compounds. TIC derivatives can be prepared such as by

20

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 91 -

methods described in WO00/74679. Piperazine derivatives can be prepared such as by methods described in WO95/34311.

The starting compounds defined in Schemes 1-14 may also be present with functional groups in protected form if  
5 necessary and/or in the form of salts, provided a salt-forming group is present and the reaction in salt form is possible. If so desired, one compound of formula I can be converted into another compound of formula I or a N-oxide thereof; a compound of formula I can be converted into a  
10 salt; a salt of a compound of formula I can be converted into the free compound or another salt; and/or a mixture of isomeric compounds of formula I can be separated into the individual isomers.

N-Oxides can be obtained in a known manner by reacting  
15 a compound of formula I with hydrogen peroxide or a peracid, e.g. 3-chloroperoxy-benzoic acid, in an inert solvent, e.g. dichloromethane, at a temperature between about -10-35°C, such as about 0°C - RT.

If one or more other functional groups, for example  
20 carboxy, hydroxy, amino, or mercapto, are or need to be protected in a compound of formulas I-IV, because they should not take part in the reaction, these are such groups as are usually used in the synthesis of peptide compounds, and also of cephalosporins and penicillins, as well as  
25 nucleic acid derivatives and sugars.

The protecting groups may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations,  
30 solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 92 -

physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned above and hereinafter.

- 5       The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 10 London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben 15 Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der 20 Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

- In the additional process steps, carried out as desired, functional groups of the starting compounds which 25 should not take part in the reaction may be present in unprotected form or may be protected for example by one or more of the protecting groups mentioned above under "protecting groups". The protecting groups are then wholly or partly removed according to one of the methods described 30 there.

Salts of a compound of formula I with a salt-forming group may be prepared in a manner known *per se*. Acid addition salts of compounds of formula I may thus be obtained by treatment with an acid or with a suitable anion



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 93 -

exchange reagent. A salt with two acid molecules (for example a dihalogenide of a compound of formula I) may also be converted into a salt with one acid molecule per compound (for example a monohalogenide); this may be done by heating  
5 to a melt, or for example by heating as a solid under a high vacuum at elevated temperature, for example from about 130 to about 170°C, one molecule of the acid being expelled per molecule of a compound of formula I.

Salts can usually be converted to free compounds, e.g.  
10 by treating with suitable basic agents, for example with alkali metal carbonates, alkali metal hydrogen carbonates, or alkali metal hydroxides, typically potassium carbonate or sodium hydroxide.

All process steps described here can be carried out  
15 under known reaction conditions, preferably under those specifically mentioned, in the absence of or usually in the presence of solvents or diluents, preferably such as are inert to the reagents used and able to dissolve these, in the absence or presence of catalysts, condensing agents or  
20 neutralizing agents, for example ion exchangers, typically cation exchangers, for example in the H<sup>+</sup> form, depending on the type of reaction and/or reactants at reduced, normal, or elevated temperature, for example in the range from about -100°C to about 190°C, preferably from about -80°C to about  
25 150°C, for example at about -80°C to about 60°C, at room temperature, at about -20°C to about 40°C or at the boiling point of the solvent used, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under argon or nitrogen.

30 Salts may be present in all starting compounds and transients, if these contain salt-forming groups. Salts may also be present during the reaction of such compounds, provided the reaction is not thereby disturbed.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 94 -

In certain cases, typically in hydrogenation processes, it is possible to achieve stereoselective reactions, allowing for example easier recovery of individual isomers.

- 5       The solvents from which those can be selected which are suitable for the reaction in question include for example water, esters, typically lower alkyl-lower alkanooates, e.g. diethyl acetate, ethers, typically aliphatic ethers, e.g. diethylether, or cyclic
- 10       ethers, e.g. THF, liquid aromatic hydrocarbons, typically benzene or toluene, alcohols, typically MeOH, EtOH or 1- or 2-propanol, nitriles, typically AcCN, halogenated hydrocarbons, typically  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acid amides, typically DMF, bases, typically heterocyclic nitrogen bases, e.g. pyridine,
- 15       carboxylic acids, typically lower alkanecarboxylic acids, e.g. AcOH, carboxylic acid anhydrides, typically lower alkane acid anhydrides, e.g. acetic anhydride, cyclic, linear, or branched hydrocarbons, typically cyclohexane, hexane, or isopentane, or mixtures of these solvents, e.g.
- 20       aqueous solutions, unless otherwise stated in the description of the process. Such solvent mixtures may also be used in processing, for example through chromatography or distribution.

- The invention relates also to those forms of the
- 25       process in which one starts from a compound obtainable at any stage as a transient and carries out the missing steps, or breaks off the process at any stage, or forms a starting material under the reaction conditions, or uses said starting material in the form of a reactive derivative or
- 30       salt, or produces a compound obtainable by means of the process according to the invention and processes the said compound *in situ*. In the preferred embodiment, one starts from those starting materials which lead to the compounds described above as preferred.
-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 95 -

The compounds of formula I, including their salts, are also obtainable in the form of hydrates, or their crystals can include for example the solvent used for crystallization (present as solvates).

5 New starting materials and/or intermediates, as well as processes for the preparation thereof, are likewise the subject of this invention. In the preferred embodiment, such starting materials are used and reaction conditions so selected as to enable the preferred compounds to be  
10 obtained.

Starting materials of the invention are known, are commercially available, or can be synthesized in analogy to or according to methods that are known in the art.

15 The skills required in carrying out the reaction and purification of the resulting reaction products are known to those in the art. Purification procedures include crystallization and normal-phase or reverse-phase chromatography.

In the preparation of starting materials, existing  
20 functional groups which do not participate in the reaction should, if necessary, be protected. Preferred protecting groups, their introduction and their removal are described above or in the examples.

All remaining starting materials are known, capable of  
25 being prepared according to known processes, or commercially obtainable; in particular, they can be prepared using processes as described in the examples.

The following examples contain detailed descriptions  
of the methods of preparation of compounds of Formulas I-IV.  
30 These detailed descriptions fall within the scope, and serve to exemplify, the above described General Synthetic Procedures which form part of the invention.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 95 -

These detailed descriptions are presented for illustrative purposes only and are not intended as a restriction on the scope of the invention.

- 5 Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All reactions involving air- or moisture-sensitive compounds were performed under a nitrogen atmosphere. All parts are by weight and temperatures are in  
10 Degrees centigrade unless otherwise indicated. All compounds showed NMR spectra consistent with their assigned structures. Unless otherwise stated, reactions were run at room temperature.
- 15 The following abbreviations are used:
- |  |  |
|--|--|
| AcOH -                                 | acetic acid  |
| AlH <sub>3</sub> -                     | aluminum hydride   |
| Bn -                                   | benzyl   |
| Boc -                                  | <i>tert</i> -(butoxycarbonyl)-   |
| 20 Boc-D-Phe-OH -                      | <i>N-tert</i> -(butoxycarbonyl)-D-phenylalanine                                    |
| Boc-L-Tic-OH -                         | <i>N-tert</i> -(butoxycarbonyl)-L-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid |
| Boc <i>p</i> Cl D Phe OH               | <i>N tert</i> (butoxycarbonyl) <i>para</i> chloro D phenylalanine                  |
| 25 BOP-Cl -                            | bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride                                       |
| CBZ-N-                                 | Carbobenzyloxy   |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -      | dichloromethane  |
| ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl - | ethylene dichloride  |
| 30 CH <sub>3</sub> CN -                | acetonitrile   |
| chx1 -                                 | cyclohexyl   |
| Cond -                                 | concentrated   |
| cyp -                                  | cyclopropyl  |
| DIEA -                                 | <i>N,N</i> -diisopropylethylamine  |

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 97 -

	DMAP -	4-dimethylaminopyridine
	DME -	ethylene glycol dimethylether
	DMF -	dimethylformamide
	EDC -	1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]
5		carbodiimide hydrochloride
	Et <sub>2</sub> O -	diethyl ether
	EtOAc -	ethyl acetate
	EtOH -	ethyl alcohol
	Fmoc -	N-(9-fluorenyl)methoxycarbonyl)-
10	g -	gram
	h -	hour
	H <sub>2</sub> -	hydrogen
	H <sub>2</sub> O -	water
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -	hydrogen peroxide
15	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> -	ammonium formate
	HCl -	hydrochloric acid
	HOAT -	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
	HOBT -	1-hydroxybenzotriazole hydrate
	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> -	Phosphoric acid
20	HPLC -	high pressure liquid chromatography
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -	potassium carbonate
	LDA -	lithium diisopropylamide
	LiOH -	lithium hydroxide
	LiAlH <sub>4</sub> -	lithium aluminum hydride
25	mg -	milligram
	ml -	milliliter
	min -	minutes
	MeOH -	methyl alcohol
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -	sodium carbonate
30	NaH -	sodium hydride
	NaOH -	sodium hydroxide
	NaBH <sub>3</sub> CN -	sodium cyanoborohydride
	NaBH(OAc) <sub>3</sub> -	sodium triacetoxyborohydride
	NaHCO <sub>3</sub> -	sodium bicarbonate

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 98 -

	NaHMDS -	sodium bis(trimethylsilyl)amide
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -	sodium phosphate monobasic
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -	sodium sulfate
	N <sub>2</sub> -	nitrogen
5	NH <sub>3</sub> -	ammonia
	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -	ammonium sulfate
	NEt <sub>3</sub> Ac -	ammonium acetate
	NEt <sub>3</sub> Cl -	ammonium chloride
	Pd/C -	palladium on carbon
10	ps -	polystyrene
	phe -	phenylalanine
	RT -	room temperature
	Satd -	saturated
	SiO <sub>2</sub> -	silica
15	SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O -	stannous chloride dihydrate
	soln -	solution
	TEA -	triethylamine
	TFA -	trifluoroacetic acid
	THF -	tetrahydrofuran
20	TIC -	tetrahydroisoquinoline carboxylic acid
	TPAP -	tetrapropyl ammonium perruthenate
	TLC -	thin layer chromatography

Preparative HPLC (TFA Buffer): Unless otherwise  
 25 stated, compounds that were purified by preparative HPLC  
 using a TFA buffer were run on a YMC-ODS AM (150x20 mm, 5  
 micron particle size) column, with a flowrate of 20 mL/min.  
 The eluant used was 10 to 100% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O over 7 min then  
 3.5 min at 100% CH<sub>3</sub>CN. Both solvents were buffered with  
 30 0.1% TFA.

Preparative HPLC (AcOH Buffer): The following method  
 was used when AcOH was used as a buffer. YMC-ODS AM (150x20  
 mm, 5 micron particle size) column, with a flowrate of 20

WO 03/009850

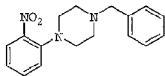
PCT/US02/23926

- 99 -

ml/min. The eluant used was 10 to 100% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O over 6 min then 3.5 min at 100% CH<sub>3</sub>CN. Both solvents were buffered with 0.1% AcOH.

5

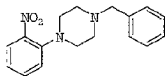
## Preparation I

**1-(2-Nitrophenyl)-4-benzylpiperazine**

10 To a 500 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 1-(2-nitrophenyl)piperazine (Enka-Chemie) (30 g, 145 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL). A solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>O (61.2 g in 100 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 5 min. Stirring was  
15 stopped, benzyl bromide (18.6 mL, 159 mmol) was added, and the reaction was heated at reflux for 4 h. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL). All organic fractions were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and  
20 concentrated *in vacuo* to afford 1-(2-nitrophenyl)-4-benzylpiperazine as an orange oil (42 g). MS (ESI, pos. Ion) *m/z*: 298 (M+H); MS (ESI, neg. Ion) *m/z*: 296 (M-H). Calc'd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 297.15.

25

## Preparation I(a)

**1-(2-Nitrophenyl)-4-benzylpiperazine**

WO 03/009850

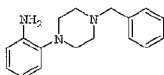
PCT/US02/23926

- 100 -

To a 500 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 2-fluoronitrobenzene (14 g, 101 mmol), DIEA (19 mL, 110 mmol), 1-benzylpiperazine (18 mL, 110 mmol) (Aldrich) and DMF (250 mL). The reaction was stirred for 18 h, diluted with 400 mL of EtOAc and washed with 300 mL each of 10% NaHCO<sub>3</sub>, E<sub>2</sub>O, and brine. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 1-(2-nitrophenyl)-4-benzylpiperazine (30 g). Calc'd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 297.15.

10

## Preparation II



15

**2-[4-Benzylpiperazinyl]phenylamine**

To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 1-(2-nitrophenyl)-4-benzylpiperazine (42 g, 160 mmol), EtOH (300 mL), and SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (Aldrich) (141 g, 624 mmol), and the reaction mixture was warmed to 60°C for 5 h. The reaction mixture was treated with 1N NaOH (30 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 mL). All organic fractions were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the amine as a light yellow oil (34 g). MS (ESI, pos. Ion) *m/z*: 268 (M+H); MS (ESI, neg. Ion) *m/z*: 266 (M-H). Calc'd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>: 267.17.

25

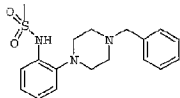


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 101 -

## Preparation III



5

**(Methylsulfonyl)(2-[4-benzylpiperazinyl]phenyl)amine**

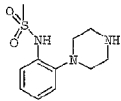
To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 2-[4-benzylpiperazinyl]phenylamine (34 g, 127 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (100 mL) and pyridine (12 mL, 140 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min. To the reaction was added methanesulfonyl chloride (Aldrich) (11 mL, 139 mmol), and the reaction mixture was heated at reflux for 18 h. After cooling to RT a satd soln of  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 mL). All organic fractions were combined, washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to afford the sulfonamide as yellow oil (42 g). MS (ESI, pos. Ion)  $m/z$ : 346 (M-H); MS (ESI, neg. Ion)  $m/z$ : 344 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 345.15.

10

15

20

## Preparation IV



25

**(Methylsulfonyl)(2-piperazinylphenyl)amine**

To a round-bottomed flask equipped with stirring was added (methylsulfonyl)(2-[4-benzylpiperazinyl] phenyl)amine

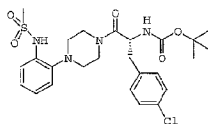
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 102 -

(42 g, 120 mmol), MeOH, 10% Pd/C (Aldrich) (25 g), and HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (38 g, 610 mmol). After heating at reflux for 2 h, the mixture was filtered through Celite® and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> and concentrated *in vacuo* to afford a light yellow solid. This was treated with a soln of EtOAc and HCl to afford the salt of the desired compound as the hydrochloride salt (20 g). MS (ESI, pos. Ion) *m/z*: 256 (M+H); MS (ESI, neg. Ion) *m/z*: 254 (M-H). Calc'd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 255.10.

## Preparation V



**(2R)-{1-[4-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(2-methylsulfonylamino-phenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-carbamoyl}carbamate tert-butyl ester**

To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added (methylsulfonyl)(2-piperazinyl-phenyl)amine hydrochloride (3.0 g, 10 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) followed by DIEA (2.1 mL, 11.72 mmol). The reaction was stirred for 5 min. To the mixture was added *N*-Boc-p-Cl-D-Phe-OH (Peptech Corp.) (3.2 g, 10.6 mmol), HOAT (Aldrich) (1.8 g, 13 mmol) and EDC (4.1 g, 21 mmol), and the reaction mixture was stirred at RT for 2.5 h. A satd soln of NaHCO<sub>3</sub> was added, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL). All organic fractions were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to afford an

WO 03/009850

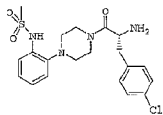
PCT/US02/23926

- 103 -

orange oil. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 537 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 535 (M-H). Calc'd for  $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S$ : 536.19.

## Preparation VI

5

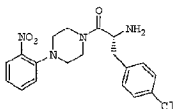


**(2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-one**

10 To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added (2R)-{1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-methylsulfonylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamate tert-butyl ester (12 g, 22 mmol) and a soln of  $CH_2Cl_2$  (10 mL), and TFA (10 mL). This was stirred at RT  
15 for 2 h. The organic solvent was concentrated *in vacuo* to give the amine as the TFA salt (6.1 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 437 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 435 (M-H). Calc'd for  $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S$ : 436.13.

20

## Preparation VII



**(2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-nitrophenyl)piperazinyl)propan-1-one**

25

To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added a solution of 1-(2-nitrophenyl)-

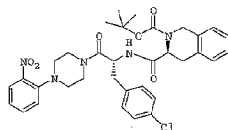
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 104 -

piperazine (Emka-Chemie) (1.0 g, 4.8 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), and the reaction mixture was stirred for 5 min. *N*-Boc-*p*-Cl-D-Phe-OH (Peptech Corporation) (1.6 g, 5.3 mmol), HOAT (Aldrich) (560 mg, 4.8 mmol) and EDC (Aldrich) (2.9 g, 9.7 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at RT for 2.5 h. A satd soln of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) was added, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 mL). All organic fractions were combined, washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to afford an orange oil. The Boc protecting group was removed using the procedure described for Preparation VI with a soln of 50% TFA and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). The organic solvent was removed *in vacuo* to give the desired compound as the TFA salt (1.4 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 389 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 387 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ : 388.13.

## Preparation VIII



20

**tert-Butyl 3-(*N*-((1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)carbamoyl-(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

To a round-bottomed flask equipped with stirring was added (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]propan-1-one trifluoroacetate (1.7 g, 3.4 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), and the reaction was stirred for 5 min. Boc-L-Tic-OH (Bachem) (1.6 g, 5.3 mmol), HOAT (Aldrich) (1.2 g, 4.7 mmol), EDC (Aldrich) (2.6 g, 8.7

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

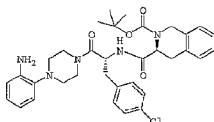
- 105 -

mmol), and DIEA (Aldrich) (0.75 mL, 4.3 mmol) were added, and the mixture was stirred at RT for 2.5 h. A satd soln of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL).

- 5 All organic fractions were combined, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to afford an orange oil (2.1 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 648 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 646 (M-H). Calc'd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 647.25.

10

## Preparation IX



- 15 **tert-Butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

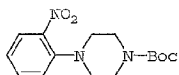
- Following the procedure of Preparation II, *tert*-butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (2.5 g, 3.9 mmol) in EtOH (20 mL), and SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (Aldrich) (3.6 g, 16 mmol). A light yellow solid was isolated (2.1 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 618 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 616 (M-H). Calc'd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 617.28.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 106 -

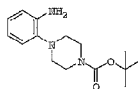
## Preparation X

5 **tert-Butyl 4-(2-nitrophenyl)piperazinecarboxylate**

To a 1 L round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 1-(2-nitrophenyl)-piperazine (Emkachem) (7.2 g, 35 mmol), di-tert-butyl dicarbonate (11 g, 52 mmol) (Aldrich), and DMAP (cat.) (Aldrich) in THF (500 mL), and the reaction was stirred 18 h and then concentrated in vacuo. The resulting crude material was dissolved in 500 mL EtOAc and washed with 400 mL each of 10% citric acid (2x), 10% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to afford the desired material (6.4 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 308 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 306 (M-H). Calc'd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 307.15.

## Preparation XI

20

**tert-Butyl 4-(2-aminophenyl)piperazinecarboxylate**

Into a 500 mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring was added tert-butyl 4-(2-nitrophenyl)piperazinecarboxylate (5.0 g, 16 mmol) in 95% EtOH (250 mL), and 10% Pd/C (2.0 g, 1.9 mmol) (Aldrich). The flask was equipped with a balloon filled with H<sub>2</sub>, and the reaction was stirred for 18 h. After filtering through a pad of Celite®, the crude material was concentrated in

WO 03/009850

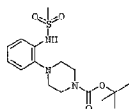
PCT/US02/23926

- 107 -

vacuo to afford the desired compound (4.4 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 278 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 276 (M-H). Calc'd for  $C_{15}H_{23}N_3O_3$ : 277.18.

5

## Preparation XII



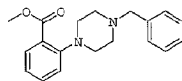
10

**tert-Butyl 4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-piperazinecarboxylate**

tert-Butyl 4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-piperazinecarboxylate was prepared following the procedure for Preparation III using, tert-butyl 4-(2-aminophenyl)piperazinecarboxylate (4.4 g, 16 mmol), methanesulfonyl chloride (1.4 mL, 18 mmol) and DIEA (instead of pyridine) (3.1 mL, 18 mmol). The crude material was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ , 4:1 hexane:EtOAc) and concentrated *in vacuo* to afford the desired compound (4.1 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 356 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 354 (M-H). Calc'd for  $C_{16}H_{23}N_3O_4S$ : 355.16.

20

## Preparation XIII



25

**Methyl 2-[4-benzylpiperazinyl]benzoate**

To a 250 mL pressure bottle equipped with magnetic stirring was added methyl 2-fluorobenzoate (A Lancaster Synthesis Inc.) (3.0 g, 20 mmol), 1-benzylpiperazine

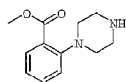
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 108 -

(Aldrich) (3.8 g, 22 mmol) and  $K_2CO_3$  (3.0 g, 22 mmol) in DMF (100 mL). The mixture was heated at 150°C for 12 h. After cooling to RT the reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and  $H_2O$  was added. The organic layer was separated and washed with  $H_2O$ , brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil. The crude material was purified by column chromatography (4:1 hexanes-EtOAc) to give the title compound as a white foam (3.6 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 311 (M+H). Calc'd for  $C_{13}H_{16}N_2O_2$ : 310.17.

## Preparation XIV



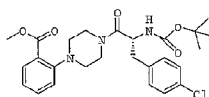
15

**Methyl 2-piperazinylbenzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in Preparation IV by using methyl 2-(4-benzylpiperazinyl)benzoate (2.8 g, 8.9 mmol), 10% Pd/C (Aldrich) (940 mg), and  $HCO_2NH_4$  (2.8, 44 mmol). The title compound was isolated as a colorless oil (1.75 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 221 (M+H). Calc'd for  $C_{12}H_{16}N_2O_2$ : 220.12.

25

## Preparation XV





WO 03/009850

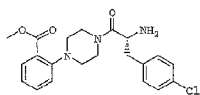
PCT/US02/23926

- 109 -

**Methyl 2-(4-((2*R*)-2-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in Preparation V (without DIEA) by using methyl 2-piperazinylbenzoate (2.5 g, 11 mmol), *N*-Boc-*p*-Cl-D-Phe-OH (Peptech Corporation) (3.8 g, 13 mmol), HOAT (Aldrich) (1.6 g, 11 mmol), and EDC (Aldrich) (4.4 g, 23 mmol). The title compound was isolated as a crude white foam (4.8 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 502 (M+H). Calc'd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 501.20.

Preparation XVI



**Methyl 2-(4-[(2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoyl]piperazinyl)benzoate**

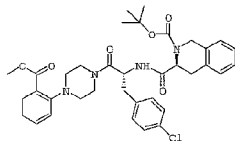
To a 25 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added methyl 2-(4-((2*R*)-2-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)benzoate (3.2 g, 6.4 mmol). A satd soln of HCl in EtOAc (15 mL) was added, and the mixture was stirred at RT for 1 h. The title compound, as the hydrochloride salt, was isolated by filtration as a white solid (2.6 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 402 (M+H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 401.15.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 110 -

## Preparation XVII



5

**Methyl 2-{4-[(2R)-2-[(3S)-2-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl]carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl]piperazinyl}benzoate**

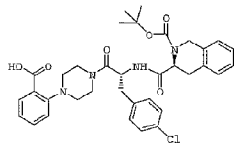
The title compound was prepared according to the procedure described in Preparation V by using methyl 2-{4-[(2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoyl]piperazinyl}benzoate hydrochloride (2.6 g, 5.9 mmol), Boc-L-Tic-OH (Bachem) (1.8 g, 6.5 mmol), HOAT (Aldrich) (810 mg, 5.9 mmol), and EDC (Aldrich) (2.3 g, 12 mmol) and DIEA (Aldrich) (1.0 mL, 5.9 mmol). The title compound was isolated and purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with 1.5% NH<sub>3</sub>, 2M in MeOH) (2.8 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 661 (M+H). Calc'd for C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 660.27.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 111 -

## Preparation XVIII



5

**2-{4-[(2R)-2-[(3S)-2-[(tert-Butyl)oxycarbonyl](3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl]piperazinyl}benzoic acid**

To a 150 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added methyl 2-{4-[(2R)-2-[(3S)-2-[(tert-butyl)oxycarbonyl](3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl]piperazinyl}benzoate (1.6 g, 2.4 mmol) in THF (30 mL). A soln of LiOH (Aldrich) (303 mg, 7.14 mmol) in H<sub>2</sub>O (ca. 10 mL) was added and the reaction was heated at 60°C for 12 h. After cooling to RT, the mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with EtOAc (100 mL). A 10% soln of citric acid (25 mL) was added, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x25 mL). The organic layers were combined, washed with H<sub>2</sub>O, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (960 mg). MS (ESI, pos. ion) m/z: 647 (M+H). Calc'd for C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 646.26.

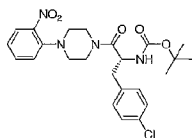
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 112 -

## Preparation XIX



5

***N*-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)(tert-butoxy)carboxamide**

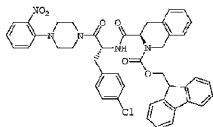
- To a 500 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added *N*-BOC-*p*-Cl-D-Phe-OH (5.28 g, 17.6 mmol) (Nova Biochem), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide methiodide (10.6 g, 34 mmol) (Aldrich), and HOAT (2.7 g, 20 mmol) (Aldrich). DMF (100 mL) was added and the solution was stirred for 5 min. 1-(2-Nitrophenyl)piperazine (3.5 g, 17 mmol) (Emka-Chemie) was added and the solution was stirred for 2 h. The reaction was diluted with EtOAc (150 mL) and washed with satd NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, and brine (75 mL each). The organic layer was collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 489 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 467 (M-H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:488.18.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 113 -

## Preparation XX



5

**Fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

10 *N*-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)(tert-butoxy)-carboxamide (1.4 g, 2.8 mmol) was treated with satd HCl in EtOAc as described in Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub>

15 soln. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. This sample (1.05 g, 2.50 mmol), was coupled to *N*-Fmoc-D-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1.1 g, 2.7 mmol) (Peptech), by the procedure for Preparation XIX using 1-(3-

20 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (Aldrich) (1.6 g, 5.5 mmol) and HOAt (370 mg, 2.7 mmol). The crude compound was obtained in a quantitative yield (2.2 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 770 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 768 (M-H). Calc'd for C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 769.27.

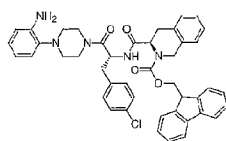
25

## Preparation XXI

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 114 -



**Fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

Fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for Preparation II using fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (1.4 g, 1.8 mmol) and  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.7 g, 7.3 mmol) (Aldrich). The crude product was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 EtOAc:hexane) and concentrated *in vacuo* to afford the desired compound (770 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 740 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 738 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_4$ : 739.29.

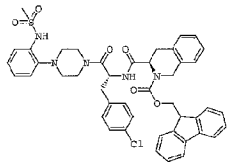
20

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 115 -

## Preparation XXII



5

**Fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

10

Fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from fluoren-9-ylmethyl (3R)-3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (250 mg, 0.34 mmol) according to the procedure for Preparation III using methanesulfonyl chloride (30  $\mu$ l, 0.39 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-pyridine (80  $\mu$ l, 0.36 mmol) (Aldrich). The crude product was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), to afford the desired compound (240 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 818 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 816 (M-H). Calc'd for C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 817.27.

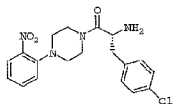
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 116 -

## Preparation XXIII



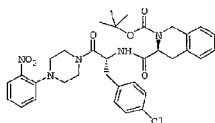
5                   **(2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]propan-1-one**

Using the procedure described for the synthesis of Preparation XVI, (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]propan-1-one hydrochloride was prepared from N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl) (tert-butoxy)carboxamide (660 mg, 1.4 mmol) and a satd soln of HCl in EtOAc (10 mL). The yellow solid was filtered to give the target compound isolated as the HCl salt, as a white solid (530 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 389 (M+H). Calc'd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 388.13.

10

15

## Preparation XXIV



20

**tert-Butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate**

25                   Using the procedure described for the synthesis of Preparation V, tert-butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-

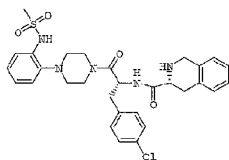


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 117 -

oxoethyl}carbamoyl}(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]propan-1-one hydrochloride (570 mg, 1.3 mmol) in DMF (10 mL), Boc-L-Tic-OH (Bachem) (410, 1.5 mmol), HOAT (Aldrich) (180 mg, 1.4 mmol), EDC (Aldrich) (520 mg, 2.70 mmol), and DIEA (Aldrich) (240  $\mu$ L, 1.4 mmol). The crude material was purified by column chromatography (1:1 hexanes-EtOAc) to give the title compound as a white foam (716 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 648 (M+H). Calc'd for  $C_{34}H_{38}ClN_5O_5$ : 647.25.

**Example 1**

15

**((3R)(3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolyl))-N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carboxamide**

In a 50 mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring was added fluorenylmethyl (3R)-3-[N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (240 mg, 0.290 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL). This solution was treated with tris(2-aminoethyl)amine (220  $\mu$ L, 1.4 mmol) (Aldrich) and stirred for 1.5 h. The reaction was diluted with  $CH_2Cl_2$  and washed with brine. The organic layer was separated and washed with sodium phosphate buffer (1M, pH 5.5), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated

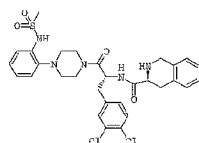
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 118 -

in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and to afford the desired material (150 mg). The purified compound was dissolved in H<sub>2</sub>O, treated with excess AcOH and lyophilized to yield the acetate salt. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 596 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 594 (M-H). Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 595.20. Anal. Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-0.5H<sub>2</sub>O: C, 57.78; H, 5.91; N, 10.53; Cl, 5.33. Found C, 58.01; H, 5.63; N, 10.83; Cl, 5.49.

## Example 2



15 **N-[(1R)-1-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)-carboxamide**  
**Step 1**

*N*-[(1R)-1-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-(tert-butoxy)carboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XIX using (methylsulfonyl)(2-piperazinylphenyl)amine hydrochloride (800 mg, 2.8 mmol), *N*-Boc-D-3,4-dichlorophenylalanine (930 mg, 2.80 mmol) (PepTech), DIEA (480 µl, 2.80 mmol), EDC (1.56 g, 5.60 mmol), HOAT (400 mg, 3.0 mmol) and DMF (10 mL). The crude product was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1:1 hexane:EtOAc) and concentrated *in vacuo* to afford the desired compound (1.0 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 572.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 119 -

(M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 569 (M-H). Calc'd for  $C_{23}H_{32}Cl_2N_4O_5S$ : 570.15.

**Step 2**

5 (2R)-2-Amino-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)aminophenyl]piperazinyl}propan-1-yl)-1-  
prepared according to the procedure for Preparation XVI  
using *N*-[(1R)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)aminophenyl]piperazinyl)-2-oxoethyl](tert-  
10 butoxy)carboxamide (Step 1) (1.0 g, 1.8 mmol) and satd HCl  
in EtOAc. The resulting crude material was diluted with  
EtOAc and washed with satd  $NaHCO_3$  soln. The organic layer  
was separated, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated  
in vacuo (700 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 471 (M+H), (ESI,  
15 neg. ion)  $m/z$ : 469 (M-H). Calc'd for  $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3S$ : 470.09.  
Anal. Calc'd for  $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3S$ : C, 50.96; H, 5.13; N, 11.88;  
Cl, 15.04. Found C, 50.66; H, 5.14; N, 11.51; Cl, 15.11.

**Step 3**

20 tert-Butyl 3-{*N*-[(1R)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-  
{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-  
carboxylate was prepared from (2R)-2-amino-3-(3,4-  
dichlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)aminophenyl]-  
25 piperazinyl}propan-1-yl)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-  
oxoethyl]carbamoyl (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-  
carboxylate according to the procedure for Preparation XIX using Boc-L-  
Tic-OH (220 mg, 0.78 mmol), 1-(3-diethylaminopropyl)-3-  
ethylcarbodiimide methiodide (450 mg, 1.5 mmol), HOAT (100  
mg, 0.764 mmol), and DMF (5 mL) (590 mg crude). MS (ESI, pos.  
30 ion)  $m/z$ : 730 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 728 (M-H). Calc'd  
for  $C_{39}H_{41}Cl_2N_5O_6S$ : 729.22.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 120 -

**Step 4**

*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]((3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide  
5 was prepared from tert-butyl 3-(*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-  
dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-  
carboxylate (Step 3) (590 mg, 0.80 mmol) according to the  
10 procedure for Preparation XVI. The resulting crude material  
was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub> soln.  
The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered  
and concentrated *in vacuo*. The material was purified by  
preparative HPLC to give the title compound (477 mg) as the  
15 TFA salt. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 630 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI, neg.  
ion) *m/z*: 628 (M-H)<sup>-</sup>. Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 629.16.  
Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S·1.5C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 48.89; H,  
4.41; N, 8.64; Cl, 8.75. Found C, 49.33; H, 4.47; N, 8.94;  
Cl, 8.61.

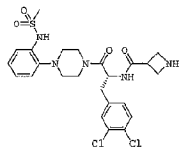
20

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 121 -

## Example 3



5

**N-[(1R)-1-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide**

## Step 1

10 *tert*-Butyl 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl}azetidinecarboxylate was prepared from (2*R*)-2-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one

15 (Example 2, Step 2) (320 mg, 0.67 mmol), according to the procedure for Preparation XIX using Boc-azetidine-3-carboxylic acid (140 mg, 0.71 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (400 mg, 1.3 mmol), HOAT (95 mg, 0.71 mmol), and DMF (5 mL) (448 mg

20 crude). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 654 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 652 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 653.18.

## Step 2

25 *N*-[(1*R*)-1-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl}azetidinecarboxylate (440 mg, 0.67 mmol)

WO 03/009850

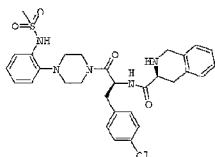
PCT/US02/23926

- 122 -

according to the procedure for Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub> soln. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

- 5 Purification by preparative HPLC (TFA buffer) gave the title compound as the TFA salt (10 mg). ES (ESI, pos. ion) *m/z*: 554 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 552 (M-H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 553.13.

10

**Example 4**

- 15 **((3S) (3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolyl))-N-[(1S)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carboxamide**

**Step 1**

- 20 *N*-[(1S)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](*tert*-butoxy)carboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XIX using (methylsulfonyl)(2-piperazinylphenyl)amine hydrochloride (913 mg, 3.13 mmol),  
 25 *N*-Boc-4-chloro-L-phenylalanine (960 mg, 3.2 mmol) (Bachem), DIEA (550  $\mu$ L, 3.16 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (1.9 g, 6.5 mmol), HOAT (440 mg, 3.2 mmol) and DMF (30 mL). The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1:1 hexane:EtOAc) to afford the

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 123 -

desired compound (1.1 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 537 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 535 (M-H). Calc'd for  $C_{25}H_{25}ClN_4O_3S$ : 536.16.

**5 Step 2**

(2*S*)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-  
(methysulfonyl)amino)phenyl)piperazinyl)propan-1-one (1.1  
g, 2.1 mmol) was prepared from the material of Step 1,  
according to the procedure for Preparation XVI. The  
10 resulting crude material was diluted with EtOAc and washed  
with satd  $NaHCO_3$  soln. The organic layer was separated,  
dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and concentrated in vacuo to  
afford the desired compound (823 mg). MS (ESI, pos. ion)  
 $m/z$ : 427 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 435 (M-H). Calc'd for  
15  $C_{20}H_{22}ClN_4O_3S$ : 436.13. Anal. Calc'd for  $C_{20}H_{22}ClN_4O_3S$ : C, 54.98;  
H, 5.77; N, 12.82; Cl, 8.11. Found C, 55.05; H, 5.82; N,  
12.68.

**Step 3**

tert-Butyl (3*S*)-3-{*N*-[(1*S*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-  
(2-[(methysulfonyl)amino)phenyl)piperazinyl)-2-  
oxoethyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-  
carboxylate was prepared from (2*S*)-2-amino-3-(4-  
chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methysulfonyl)amino]phenyl)-  
25 piperazinyl)propan-1-one (Step 2) (380 mg, 0.87 mmol),  
according to the procedure for Preparation XIX using Boc-L-  
Tic-OH (250 mg, 0.91 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-  
ethylcarbodiimide methiodide (540 mg, 1.8 mmol), HOAT (140  
mg, 1.0 mmol), and DMF (25 mL). Crude material was obtained  
30 in a quantitative yield and used without further  
purification. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 696 (M+H), (ESI, neg.  
ion)  $m/z$ : 694 (M-H). Calc'd for  $C_{33}H_{42}ClN_5O_6S$ : 695.25.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 124 -

**Step 4**

((3S) (3-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolyl))-N-[(1S)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl}-2-oxoethyl)carboxamide (600 mg, 0.86 mmol) was prepared from the compound of Step 3 according to the procedure for Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub> soln. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by preparative HPLC (AcOH buffer) to afford the title compound (240 mg) as the acetate salt. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 596 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 594 (M-H). Calc'd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 595.20 Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O: C, 57.01; H, 5.98; N, 10.39; Cl, 5.26. Found C, 57.69; H, 5.82; N, 10.54; Cl, 5.20.

**Examples 5-7****General Procedure:**

(a) To 25 mL peptide vessels were added PS-carbodiimide resin (Argonaut Technologies) (1 mmol/g) (800 mg, 0.8 mmol), an Fmoc-protected amino acid (0.4 mmol) and (methylsulfonyl) (2-piperazinylphenyl)amine hydrochloride (0.2 mmol) previously free based. The vessels were shaken for 48 h, and PS-isocyanate resin (Argonaut Technologies) was added to each vessel (1.76 mmol/g) (500 mg, 0.9 mmol). After shaking for 48 h, the mixture was filtered into scintillation vials containing DMAP (50 mg, 0.5 mmol) and piperidine-4-carboxylic acid polyamine resin HL (Nova Biochem) (0.7 mmol/g) (1 g, 0.7 mmol) and shaken for another 48 h. These reaction mixtures were filtered into 10 mL scintillation vials containing PS-carbodiimide resin (Argonaut Technologies) (1 mmol/g) (800 mg, 0.8 mmol) and Boc-L-Tic-OH (100 mg, 0.36 mmol).



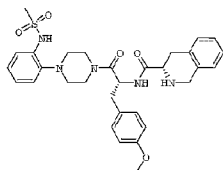
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 125 -

(b) These vials were shaken for 48 h. To each vial was added PS-isocyanate resin (Argonaut Technologies) (1.76 mmol/g) (1 g, 1.76 mmol) and shaking continued for 48 h. The solutions were filtered, concentrated *in vacuo*, and treated with 30% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for 1.5 h. The solvent was eliminated *in vacuo*, and the resulting crude products were purified by preparative HPLC to yield the TFA salts of the products.

10

**Example 5**

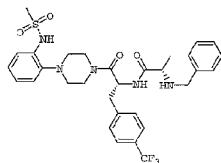
**N-[(1R)-1-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-(3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)-carboxamide**

MS (ESI<sup>+</sup>, pos. ion) *m/z*: 592 (M+H), (ESI<sup>-</sup>, neg. ion) *m/z*: 590 (M-H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 591.25.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

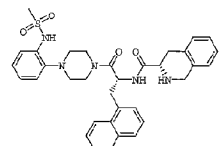
- 126 -

**Example 6**

5

**N-[(1R)-2-(4-{2-[(Methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxo-1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]ethyl]-(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 530 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 628 (M-H). Calc'd for  $C_{31}H_{34}F_3N_5O_4S$ : 629.23.

**Example 7**

15

**N-[(1R)-2-(4-{2-[(Methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-1-(naphthylmethyl)-2-oxoethyl]-(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 512 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 610 (M-H). Calc'd for  $C_{34}H_{37}N_5O_4S$ : 611.26.

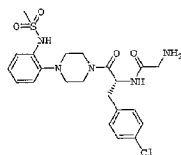
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 127 -

**Examples 8-16**

**General Procedure:** To 10 mL scintillation vials were added PS-carbodiimide resin (Argonaut Technologies) (1 mmol/g) (400 mg, 0.4 mmol) and the appropriate Boc protected amino acid (0.2 mmol). DMF (5 mL) was added followed by a stock solution of (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.1 mmol) (previously free-based) in DMF. The vials were shaken over night. The reactions were filtered and the resins were washed with a 2:1 mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF (2x2 mL). The solutions were concentrated in vacuo and the Boc groups were removed by dissolving the crude product in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and adding TFA (1 mL). The vials were shaken for 2 h and the solvent was removed in vacuo. Each compound was purified by preparative HPLC (TFA buffer) to yield the TFA salt of the desired product.

**Example 8**

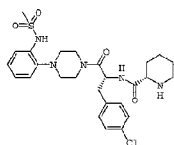
**N-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-aminoacetamide**

MS (ESI<sup>+</sup>, pos. ion) *m/z*: 494 (M+H), (ESI<sup>-</sup>, neg. ion) *m/z*: 492 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 493.16.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

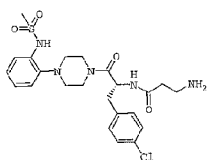
- 128 -

**Example 9**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-(2*S*)-2-piperidyl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 548 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 546 (M-H). Calc'd for  $C_{26}H_{34}ClN_5O_4S$ : 547.20.

**Example 10**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-aminopropanamide**

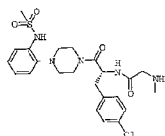
20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 508 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 506 (M-H). Calc'd for  $C_{23}H_{30}ClN_5O_4S$ : 507.17.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

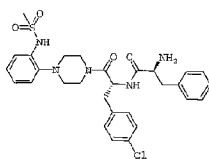
- 129 -

**Example 11**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl]-2-oxoethyl-2-(methylamino)acetamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 508 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 506 (M-H). Calc'd for  $C_{23}H_{30}ClN_5O_4S$ : 507.17.

**Example 12**

15

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(2S)-2-amino-3-phenylpropanamido]phenyl}piperazinyl]-2-oxoethyl-2-(methylamino)acetamide**

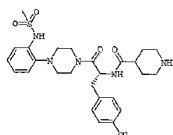
20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 584 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 582 (M-H). Calc'd for  $C_{29}H_{34}ClN_5O_4S$ : 583.20.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

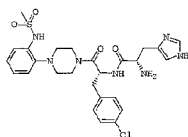
- 130 -

**Example 13**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-piperidylcarboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 548 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 546 (M-H). Calc'd for  $C_{26}H_{34}ClN_5O_4S$ : 547.20.

**Example 14**

15

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](2S)-2-amino-3-imidazol-4-ylpropanamide**

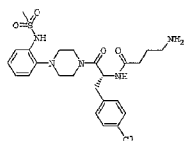
20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 574 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 572 (M-H). Calc'd for  $C_{26}H_{32}ClN_7O_4S$ : 573.19.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

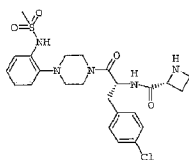
- 131 -

**Example 15**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl]-2-oxoethyl-4-aminobutanamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 522 ( $M+H$ ), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 520 ( $M-H$ ). Calc'd for  $C_{24}H_{32}ClN_5O_4S$ : 521.19.

**Example 16**

15

***((2R)azetidin-2-yl)-N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl]-2-oxoethylcarboxamide**

20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 520 ( $M+H$ ), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 518 ( $M-H$ ). Calc'd for  $C_{24}H_{30}ClN_5O_4S$ : 519.17.

25

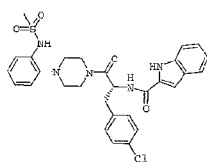
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 132 -

**Examples 17-18**

**General Procedure:** To 10 mL scintillation vials were added tetrafluorophenol resin (TFP) (IRORI Inc.) (0.96 mmol/g) (125 mg, 0.12 mmol) loaded with the appropriate acid and (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.1 mmol, previously free based) in DMF (2 mL). After shaking at RT for 15 h, the reactions were filtered and the resin was washed with 2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF (2 x 2 mL). The solutions were concentrated *in vacuo* and each compound was purified by preparative HPLC (TFA buffer).

**Example 17**

**N-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]indol-2-ylcarboxamide**

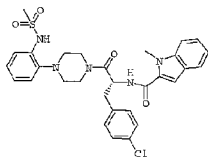
MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 580 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 573 (M-H). Calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 579.17.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 133 -

**Example 18**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-1-methylindol-2-yl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 594 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 392 (M-H). Calc'd for  $C_{36}H_{32}ClN_5O_4S$ : 593.19.

**Examples 19-32**

15 **General procedure:** To 10 mL scintillation vials were added PS-carbodiimide resin (Argonaut Technologies) (1 mmol/g) (400 mg, 0.4 mmol) and the appropriate acid (0.2 mmol) in DMF (2 mL). After shaking at RT for 0.5 h, a solution of (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-L-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.1 mmol, previously free-based) dissolved in 1:1  $CH_2Cl_2$ :DMF was added to each vial, and the vials were shaken for 48 h. PS-isocyanate resin (Argonaut Technologies) (1.76 mmol/g) (500 mg, 0.9 mmol) was added to each reaction vial, and shaking was continued for 48 h. The reactions were filtered and concentrated *in vacuo*. The crude products were purified by preparative HPLC (TFA buffer).

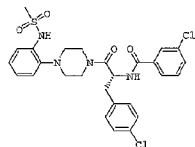
20

25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

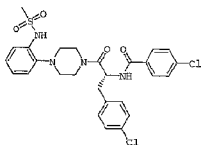
- 134 -

**Example 19**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3-chlorophenyl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 575 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 573 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 574.12.

**Example 20**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](4-chlorophenyl)carboxamide**

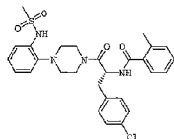
20

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 575 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 573 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 574.12.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

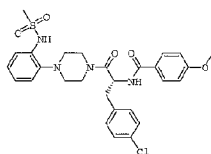
- 135 -

**Example 21**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](2-methylphenyl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 555 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 553 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{31}ClN_4O_4S$ : 554.18.

**Example 22**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](4-methoxyphenyl)carboxamide**

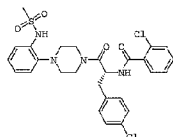
20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 571 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 569 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$ : 570.17.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

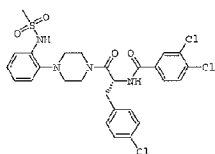
- 136 -

**Example 23**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](2-chlorophenyl)carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 575 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 573 (M-H). Calc'd for  $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_4S$ : 574.12.

**Example 24**

15

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3,4-dichlorophenyl)carboxamide**

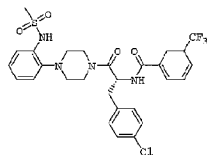
20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 609 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 607 (M-H). Calc'd for  $C_{27}H_{27}Cl_3N_4O_4S$ : 608.08.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

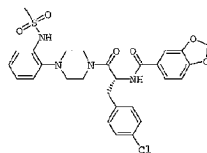
- 137 -

**Example 25**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][3-(trifluoromethyl)phenyl]carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 609 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 607 (M-H). Calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 608.15.

**Example 26**

15

***2H*-Benzo[d][1,3-dioxolan-5-yl-*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carboxamide**

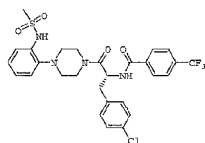
20

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 585 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 583 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 584.15.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

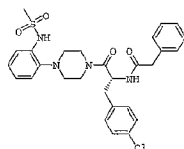
- 138 -

**Example 27**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 609 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 607 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{28}ClF_3N_4O_4S$ : 608.15.

**Example 28**

15

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-phenylacetamide**

20

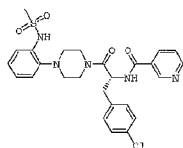
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 555 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 553 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{31}ClN_4O_4S$ : 554.15. Anal. Calc'd for  $C_{28}H_{31}ClN_4O_4S \cdot 1.5 H_2O$ : C, 57.77; H, 5.89; N, 9.62. Found: C, 56.11; H, 6.18; N, 9.59.

25

WO 03/009850

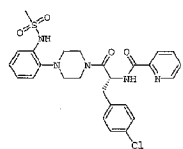
PCT/US02/23926

- 139 -

**Example 29**

5        ***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-pyridylcarboxamide**

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 542 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 540  
 10 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 541.16.

**Example 30**

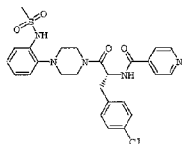
15        ***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-pyridylcarboxamide**

20 MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 542 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 540  
 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 541.16.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

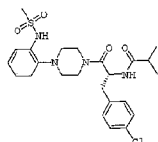
- 140 -

**Example 31**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-pyridylcarboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 542 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 540 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{28}ClN_5O_4S$ : 541.16.

**Example 32**

15

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-methylpropanamide**

20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 507 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 505 (M-H). Calc'd for  $C_{24}H_{31}ClN_4O_4S$ : 506.18.

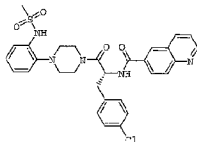


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 141 -

## Example 33



5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-6-quinolylcarboxamide**

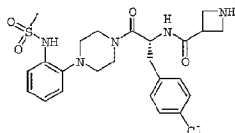
10 (2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one, TFA salt (850 mg, 1.6 mmol) was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub> soln. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. This material was used to prepare the title compound according to the procedure for Preparation XIX using quinoline-6-carboxylic acid (240 mg, 1.40 mmol) (Acros), HOAT (190 mg, 1.40 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (310 mg, 2.7 mmol) and DMF (50 mL). The crude material was purified by flash chromatography, (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and concentrated *in vacuo* to provide 500 mg. The purified product was dissolved in H<sub>2</sub>O with CH<sub>3</sub>CN and AcOH, then lyophilized to yield the acetate salt. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 592 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 590 (M-H). Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 591.17. Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S·0.5C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 58.99; H, 5.27; N, 11.10; Cl, 5.62. Found C, 59.32; H, 5.23; N, 11.25; Cl, 5.89.

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 142 -

**Example 34**

5 **N-1-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl}-2-oxoethyl}azetidin-3-yl]carboxamide**

**Step 1**

10 Following the procedure of Preparation V, *tert*-butyl 3-*N*-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl}-2-oxoethyl]-carbamoyl]azetidinedicarboxylate was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-{4-{2-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl}piperazinyl}propan-1-one TFA salt (200 mg, 0.36 mmol) in DMF (1 mL), DIEA (Aldrich) (0.18 mL, 1.05 mmol), Boc-azetidine-3-carboxylic acid (PepTech Corp.) (73 mg, 0.36 mmol), HOAT (Aldrich) (41 mg, 0.30 mmol), and EDC (Sigma) (86 mg, 0.45 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, 1:1 EtOAc-hexane) to give the protected compound as an off white solid (88 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 620 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 618 (M-H). Calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 619.22.

**Step 2**

25 Following the procedure of Preparation VI, *N*-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-{2-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl}piperazinyl}-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-*N*-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-{2-[(methylsulfonyl)-

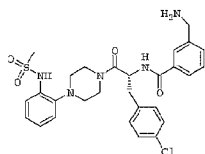
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 143 -

aminophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]carbamoyl]-  
 azetidinecarboxylate (Step 1) (88 mg, 0.14 mmol) and 1 mL of  
 1:1 TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The crude product was purified by  
 preparative HPLC (TFA buffer) to afford the title compound  
 5 (TFA salt) as a white solid (44 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*:  
 520 (M+H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 519.17.

**Example 35**

10

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
 [(methylsulfonyl)aminophenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl)[3-  
 (aminomethyl)phenyl]carboxamide**

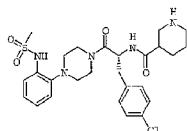
15

The title compound was prepared according to the  
 procedure described in Example 34 by using 3-Boc-  
 aminomethyl-benzoic acid (Chem-Impex International Inc.) (91  
 mg, 0.36 mmol). The title compound, TFA salt, was isolated  
 20 as a white solid (133 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 570  
 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 568 (M-H). Calc'd for  
 C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 569.19.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

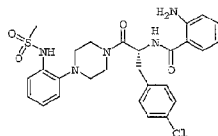
- 244 -

**Example 36**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-piperidylcarboxamide**

10 The title compound was prepared according to the procedure described in Example 34 by using piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (Aldrich) (82 mg, 0.36 mmol). The title compound as the TFA salt, was isolated as a white solid (83 mg) containing two diastereomers. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 548 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 546 (M-H).  
 15 Calc'd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 547.20.

**Example 37**

20

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-(2-aminophenyl)-2-oxoethyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-aminophenylcarboxamide**

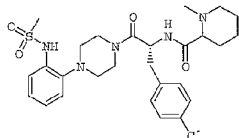
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 145 -

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 34 by using 2-*tert*-butoxycarbonylamino benzoic acid (Advanced ChemTech) (85 mg, 0.36 mmol). The title compound, as the TFA salt, was isolated as a white solid (36 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 556 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 554 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 555.17.

**Example 38**

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](1-methyl(2-piperidyl))carboxamide**

**Step 1**

*tert*-Butyl 2-[(*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl]piperidinecarboxylate was prepared according to the procedure described in Preparation V by using piperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (Aldrich) (82 mg, 0.36 mmol) and (2*R*)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one. The desired compound was isolated as a white solid (106 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 648 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 646 (M-H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 647.25.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 146 -

**Step 2**

*N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl}-2-oxoethyl)-2-piperidyl]carboxamide, trifluoroacetate was prepared according to the procedure described in Preparation VI by using *tert*-butyl 2-[(*N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl}-2-oxoethyl)carbamoyl]piperidine)carboxylate (Step 1)]. The crude material was used directly in the next step without further purification. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 548 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 546 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 547.20.

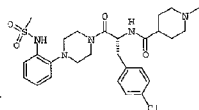
**Step 3**

To a round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added *N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl}-2-oxoethyl)-2-piperidyl]carboxamide, trifluoroacetate (Step 2) (0.16 mmol), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (1 mL) and DIEA (Aldrich) (0.06 mL, 0.32 mmol). Formaldehyde (Aldrich, 37% aqueous soln) (0.03 mL, 0.33 mmol) was added to the reaction mixture, followed by NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Aldrich Chemical Company) (52 mg, 0.25 mmol), and the reaction mixture was stirred at RT 18 h. The mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the organic solution was washed with satd NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 5:95 MeCH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give *N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl}-2-oxoethyl)-1-methyl(2-piperidyl)]carboxamide as a white solid, (71 mg) (two diastereomers). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 562 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 560 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 561.22.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 147 -

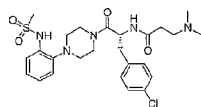
**Example 39**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-1-methyl(4-piperidyl)carboxamide**

10 The title compound was prepared according to the procedure of Example 38 by using piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-*tert*-butyl ester (Aldrich) (82 mg, 0.36 mmol). The title compound was isolated as a white solid (63 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 562 (M+H); (ESI, neg. ion) *m/z*: 560 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 561.22.

15

**Example 40**

20

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-(dimethylamino)propanamide**

25 The title compound was prepared according to the procedure of Example 40 by using 3-*tert*-butoxycarbonyl-aminopropionic acid (Novabiochem). The title compound was isolated as a white solid. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 536

WO 03/009850

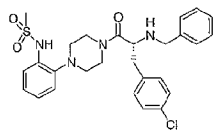
PCT/US02/23926

- 148 -

(M+H)<sup>+</sup>; (ESI, neg. ion) *m/z*: 534 (M-H). Calc'd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 535.20.

**Example 41**

5



**(2R)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
[benzylamino]propan-1-one**

10

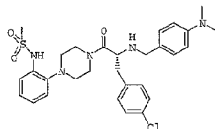
Following the procedure of Example 38, Step 3, (2R)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-[benzylamino]propan-1-one, hydrochloride was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (10 mL), benzaldehyde (Aldrich) (0.14 mL, 1.4 mmol) and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Aldrich) (340 mg, 1.9 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH), and treated with a soln of EtOAc satd with HCl. A precipitate formed (HCl salt), was filtered and dried *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (130 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 527 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 525 (M-H)<sup>-</sup>. Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 526.18. Anal. Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S•1.1 HCl. 0.9H<sub>2</sub>O: C, 55.59; H, 5.86; N, 9.60; Cl, 12.76. Found: C, 55.91; H, 5.61; N, 9.33; Cl, 12.92.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

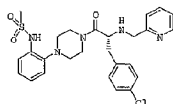
- 49 -

**Example 42**

5 (2R)-2-({[4-(Dimethylamino)phenyl]methyl}amino)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-phenyl}piperazinyl)propan-1-one

Following the procedure of Example 38, Step 3, (2R)-2-  
 10 ({[4-(dimethylamino)phenyl]methyl}amino)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-phenyl}piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one  
 15 TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (10 mL), 4-dimethylamino-benzaldehyde (Aldrich) (170 mg, 1.1 mmol) and  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Aldrich) (340 mg, 1.6 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and 2% 2N  $\text{NH}_3$  in MeOH), and treated with a soln of EtOAc satd with HCl. The precipitate (HCl salt) which formed  
 20 was filtered and dried in vacuo to afford the desired product as a white solid (75 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 570 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 568 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ : 569.22.

25

**Example 43**

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 150 -

(2R)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-[(2-  
pyridylmethyl)amino]propan-1-one

5

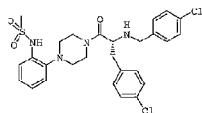
Following the procedure of Example 38, Step 3, (2R)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-[(2-pyridylmethyl)amino]propan-1-one was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (10 mL), 2-pyridine carboxaldehyde (Aldrich) (0.1 mL, 1.1 mmol) and  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Aldrich) (340 mg, 1.6 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and 2% 2N  $\text{NH}_3$  in MeOH), and treated with a soln of EtOAc satd with HCl. The precipitate (HCl salt) which formed was filtered and dried *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (102 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 528 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 526 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ : 527.18.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O} \cdot 2.6\text{HCl}$ : C, 47.66; H, 5.57; N, 10.69; Cl, 19.48. Found: C, 47.59; H, 5.62; N, 10.4; Cl, 19.47.

20

## Example 44

25



(2R)-3-(4-Chlorophenyl)-2-[(4-chlorophenyl)methylamino]-  
1-(4-{2-[(methyl sulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-  
1-one

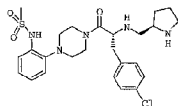
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 151 -

Following the procedure of Example 38, Step 3, (2*R*)-3-(4-chlorophenyl)-2-({(4-chlorophenyl)methyl amino}-1-(4-{2-[(methyl sulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl) amino]phenyl} piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in ClCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Cl (10 mL), 4-chlorobenzaldehyde (Aldrich) (270 mg, 1.40 mmol) and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Aldrich) (340 mg, 1.9 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2*N* NH<sub>3</sub> in MeOH), and treated with a soln of EtOAc satd with HCl. A precipitate formed (HCl salt), was filtered and dried in vacuo to afford the desired product as a white solid (80 mg, 12%). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 561 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 559 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 560.14.

**Example 45**

(2*R*)-2-([(2*R*)-Pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methyl sulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one

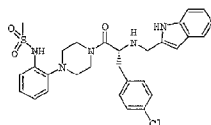
Following the procedure of Example 38, Step 3, (2*R*)-2-([(2*R*)-pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in ClCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Cl (10 mL), *N*-Boc-L-prolinal (Aldrich) (280 mg, 1.4 mmol), and NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 152 -

(Aldrich) (340 mg, 1.9 mmol). The desired compound (TFA salt) was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 2% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH), followed by preparative HPLC (TFA buffer) yielding a white solid (14.8 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 520 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 518 (M-H). Calc'd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 519.21.

**Example 46**

**(2R)-3-(4-Chlorophenyl)-2-[(indol-2-ylmethyl)amino]-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one**

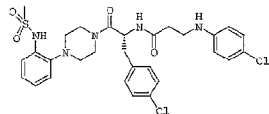
Following the procedure of Example 38, Step 3, (2R)-3-(4-chlorophenyl)-2-[(indol-2-ylmethyl)amino]-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.5 g, 0.91 mmol) in ClCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Cl (10 mL), indole 3 carboxaldehyde (Aldrich) (150 mg, 0.930 mmol) and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Aldrich) (280 mg, 1.30 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 2% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH), followed by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the TFA salt as a white solid (10.3 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 566 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 564 (M-H). Calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 565.19.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 153 -

## Example 47



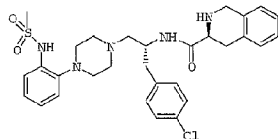
5 **N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-[(4-chlorophenyl)amino]propanamide**

Following the procedure of Preparation V, N-[(1R)-1-  
 10 [(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)-  
 amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-[(4-  
 chlorophenyl)amino]propanamide was prepared from (2R)-2-  
 amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)-  
 15 amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (200 mg, 0.36  
 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), DIEA (0.12 mL, 0.66 mmol), 3-(4-  
 chloroanilino)-propionic acid (Maybridge) (66 mg, 0.33  
 mmol), HOAT (Aldrich) (53 mg, 0.39 mmol) and EDC (Aldrich)  
 (130 mg, 0.66 mmol). The desired compound was purified by  
 preparative TLC (60% hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2N NH<sub>3</sub> in  
 20 MeOH), followed by preparative HPLC (TFA buffer) to afford  
 the desired compound (TFA salt) as a white solid (9.8 mg).  
 MS (ESI, pos. ion) m/z: 618 (M+H); MS (ESI, neg. ion) m/z:  
 616 (M-H). Calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 617.16.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 154 -

**Example 48**

5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

**Step 1**

To a round-bottomed flask equipped with stirring was added (2R)-1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-methylsulfonylaminophenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-carbamic acid tert-butyl ester (3.0 g, 5.59 mmol) and THF (6 mL).  $\text{AlH}_3$  (prepared according to the method of H. C. Brown and N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2927) (28 mL, 27 mmol) was added to the reaction mixture drop-wise, and the reaction mixture was stirred at RT for 2 h. The organic layer was washed with satd aqueous  $\text{NaHCO}_3$  soln, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was treated with a soln of EtOAc satd with HCl. The precipitate was filtered and dried *in vacuo* to afford (2R)-1-(2-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)piperazinylphenyl(methylsulfonyl)-amine hydrochloride (HCl salt) as a white solid (2.8 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 423 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 421 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 422.15.

**Step 2**

Following the procedure of Preparation V, N-[(1R)-1-(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)

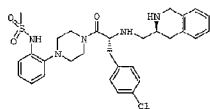
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 155 -

amino]phenyl)piperazinyl)ethyl]((3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide was prepared from {2-{4-[(2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl]-piperazinyl}phenyl}(methylsulfonyl)amine hydrochloride (Step 1) (600 mg, 1.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), DIHA (0.30 mL, 1.5 mmol), Boc-L-Tic-OH (Bachem) (390 mg, 1.4 mmol), HOAT (Aldrich) (230 mg, 1.70 mmol), and EDC (Aldrich) (540 mg, 2.8 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2*N* NH<sub>3</sub> in MeOH), followed by preparative HPLC to afford the TFA salt as a white solid (35 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 582 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 580 (M-H). Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 581.22.

**Example 49**

(2*R*)-2-[[[(3*S*)-(3-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolyl))methyl]-amino]-3-(4-chloro phenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-phenyl}piperazinyl)propan-1-one

**Step 1**

To a round-bottomed flask equipped with stirring was added Boc-L-Tic-OH (Bachem) (1 g, 3.6 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), followed by TEA (0.5 mL, 3.6 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride. The reaction mixture was cooled to 0°C, EDC (690 mg, 3.6 mmol) and HOBT (550 mg, 3.6 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h then at RT for 18h. The organic layer was washed with 0.5*N* HCl, satd NaHCO<sub>3</sub>, and brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 156 -

vacuo to afford a colorless oil. Into a round bottomed flask equipped with magnetic stirring, was added the oil dissolved in Et<sub>2</sub>O (15 mL), and the flask was cooled to -78 °C. LiAlH<sub>4</sub> (1M in Et<sub>2</sub>O, Aldrich) (3.2 mL, 3.2 mmol) was added, and after 30 min the reaction was warmed to RT. The organic layer was washed with 0.5N HCl, satd NaHCO<sub>3</sub>, and brine. After drying the organic layer over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, it was filtered and concentrated in vacuo to afford (3S)-N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbaldehyde as a colorless oil (588 mg).

**Step 2**

Following the procedure of Example 33, Step 3, (2R)-2-([(3S)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)methyl]-amino)-3-(4-chloro phenyl)-1-(4-(2-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl)-piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.52 g, 0.94 mmol) in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (10 mL), (3S)-N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbaldehyde (310 mg, 1.2 mmol), and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (Aldrich) (350 mg, 1.70 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH), followed by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the desired material (TFA salt) as a white solid (59 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 582 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 580 (M-H). Calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 581.22.

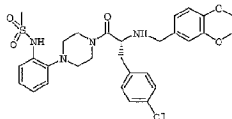


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 157 -

## Example 50



5

(2R)-2-[(2H,3H-benzo[3,4-e]1,4-dioxin-6-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one

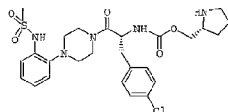
10 Following the procedure of Example 30, Step 3, (2R)-2-[(2H,3H-benzo[3,4-e]1,4-dioxin-6-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one was prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one TFA salt (0.6 g, 1.1 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (10 mL), 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehyde (Aldrich) (184 mg, 1.12 mmol) and  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Aldrich) (340 mg, 1.6 mmol). The desired compound was purified by preparative TLC (60% Hexane, 38%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and 2% 2N  $\text{NH}_3$  in MeOH), and treated with a soln of EtOAc satd with HCl. The precipitate which formed was filtered and dried in vacuo to afford the title compound (HCl salt) as a white solid (330 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 585 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 583 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 584.19. Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 56.04; H, 5.51; N, 9.01; Cl, 11.41. Found: C, 55.57 (+/- 0.46); H, 5.45; N, 8.99; Cl, 11.25.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 158 -

## Example 51



5           **N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl]  
[(2R)pyrrolidin-2-yl)methoxy]carboxamide**

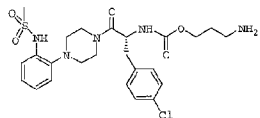
To a round-bottomed flask equipped with stirring was  
10 added Boc-D-prolinol (Aldrich) (46 mg, 0.23 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(1 mL), and the reaction flask was cooled to -23°C. A soln  
of triphosgene (Avocado) (30 mg, 0.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)  
was added drop-wise followed by DIEA (0.040 mL, 0.230 mmol).  
The reaction mixture was stirred at 0°C for 4 h, at RT for  
15 16 h, and then at reflux for 1.5 h. The reaction mixture  
was concentrated in vacuo. This was then stirred with (2R)-  
2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA  
salt (200 mg, 0.36 mmol) and DIEA (0.34 mL, 2.0 mmol) in  
20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) for 18 h. The organic layer was washed with  
10% citric acid, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and  
concentrated in vacuo to afford a yellow oil. The Boc  
protecting group was removed by treating the compound with a  
soln of 50% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 2 h. The desired  
25 compound was purified by preparative TLC (60% hexane, 38%  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 2% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH), followed by preparative HPLC  
to afford the TFA salt as a white solid (10 mg). MS (ESI,  
pos. ion) *m/z*: 564 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 562 (M-H).  
Calc'd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 563.20.

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 159 -

**Example 52**

5 ***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl] (3-aminopropoxy)carboxamide**

Following the procedure of Example 51, *N*-[(1*A*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl] (3-aminopropoxy)carboxamide, was prepared from *N*-(3-hydroxypropyl)-carbamamic acid *tert*-butyl ester (Aldrich) (40 mg, 0.230 mmol), triphosgene (Avocado) (30 mg, 0.1 mmol), DIEA (0.040 mL, 0.230 mmol), (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (200 mg, 0.36 mmol), and more DTRA (0.34 mL, 2.0 mmol). The Boc protecting group was removed by treating with a soln of 50% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 2 h. The crude product was purified by preparative TLC (60% hexane, 38% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 2% 2*N* NH<sub>3</sub> in MeOH) and then by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the title compound (TFA salt) as a white solid (10 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 538 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 536 (M-H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 537.18.

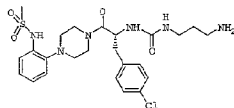
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 160 -

## Example 53



5

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(3-aminopropyl)amino]carboxamide**

10 Following the procedure of Example 51, N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(3-aminopropyl)amino]carboxamide, TFA salt was prepared from triphosgene (Avocado Chemical Company) (45 mg, 0.152 mmol),

15 (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (200 mg, 0.36 mmol), DIEA (0.32 mL, 0.916 mmol), and *tert*-butyl-N-(3-aminopropyl)carbamate (Aldrich Chemical Company) (96 mg, 0.55 mmol). The Boc protecting group was

20 removed by treating the compound with a soln of 50% TFA and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 2 h. The organic solvent was removed *in vacuo* to give the desired product. Preparative TLC purification with 60% Hexane, 35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 5% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH afforded 90% pure compound. This was further purified

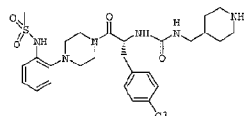
25 by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the title compound (TFA salt) as a white solid (10 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 537 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 535 (M-H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 536.20.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 161 -

## Example 54



5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl]-2-oxoethyl  
[(4-piperidylmethyl)amino]carboxamide**

10 Following the procedure of Example 51, *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl]-2-oxoethyl[(4-piperidylmethyl)amino]carboxamide, was prepared from triphosgene (Avocado Chemical Company) (45 mg, 0.152 mmol), (2*R*)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)propan-1-one TFA salt (200 mg, 0.36 mmol), DIEA (0.32 mL, 0.916 mmol), and 4-(aminomethyl)-1-BOC-piperidine (Aldrich Chemical Company) (118 mg, 0.55 mmol). The Boc protecting group was removed

20 by treating the compound with a soln of 50% TFA and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 2 h. The organic solvent was removed in vacuo to give the desired product. Preparative TLC purification with 60% Hexane, 35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 5% 2*N* NH<sub>3</sub> in MeOH afforded 90% pure compound. This was further purified by preparative

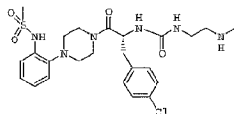
25 HPLC (TFA buffer) to afford the title compound (TFA salt) as a white solid (10 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 577 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 575 (M-H). Calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 576.23.

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 162 -

**Example 55**

5            ***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[**  
              **(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl]{[2-**  
              **(methylamino)ethyl]amino}carboxamide**

             Following the procedure of Example 51, *N*-[(1*R*)-1-[(4-

10 chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-(methylsulfonyl)-

             amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]{[2-

             (methylamino)ethyl]amino}carboxamide was prepared from

             triphosgene (Avocado Chemical Company) (45 mg, 0.152 mmol),

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)-methyl]-2-(4-{2-

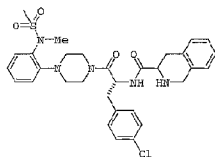
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 163 -

[(methylsulfonyl)amino]phenyl) piperazinyl)-2-oxoethyl)-[2-(methylamino)ethyl]-amino)carboxamide (260 mg, 0.35 mmol), DIEA (0.32 mL, 0.916 mmol), *N*-Boc-*N*-methylethylenediamine (Astatech Inc.) (96 mg, 0.55 mmol). The Boc protecting group was removed by treating compound with a soln of 50% TFA and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) for 2 h. The organic solvent was removed *in vacuo* to give the desired product. Preparative TLC purification with 60% Hexane, 35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 5% 2N NH<sub>3</sub> in MeOH afforded 90% pure compound. This was further purified by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the title compound (TFA salt) as a white solid (10 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 537 (M+H); MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 535 (M-H). Calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>ClS: 536.

15

**Example 56**

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[(2-methyl(methylsulfonyl)amino)phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl]carboxamide**

**Step 1**

In a 100 mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring was added tert-butyl 4-{2-[(methylsulfonyl)-amino]phenyl}-piperazine-1-carboxylate (Preparation III) (692 mg, 1.947 mmol) and DMF (5 mL). After stirring 5 min, NaH (60% oil dispersion) (100 mg, 2.5 mmol) (Aldrich) in DMF (10 mL) was added. The reaction was stirred 20 min, then

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 164 -

iodomethane (190  $\mu$ L, 3.05 mmol) (Aldrich) was added via syringe. After stirring 2.5 h, the reaction was diluted with 150 mL EtOAc and washed 75 mL each, satd  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 10%  $\text{NaHCO}_3$  and brine. The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give tert-butyl 4-(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazine-carboxylate (700 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 370 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 368 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 369.48.

**Step 2**

tert-Butyl 4-(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinecarboxylate (Step 1) (700 mg, 1.9 mmol) was stirred with 25 mL of HCl satd EtOAc. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with a satd  $\text{NaHCO}_3$  soln. The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. This material was treated with DIEA (400  $\mu$ L, 2.295 mmol), Boc-p-Cl-D-Phe-OH (672 mg, 2.241 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (1.25 g, 4.206 mmol), HCAT (345 mg, 2.535 mmol), and DMF (15 mL) according to the procedure for preparation XIX. The crude material was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 1.5:1 hexane:EtOAc) to yield N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]-(tert-butoxy)carboxamide (327 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 551 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 549 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 551.10.

**Step 3**

N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]-(tert-butoxy)carboxamide (Step 2) (327 mg, 0.593 mmol) was stirred with 25 mL of HCl satd EtOAc. The resulting crude



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 165 -

material was diluted with EtOAc and washed with a satd NaHCO<sub>3</sub> soln. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. This material was treated with DIEA (115  $\mu$ l, 0.660 mmol), Boc-L-Tic-OH (167 mg, 0.602 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (500 mg, 1.68 mmol), and HOAT (99 mg, 0.727 mmol) according to the procedure for preparation XIX. The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and concentrated in vacuo to yield tert-butyl 3-(N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl}carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (219 mg). MS (ESI, pos. ion) m/z: 710 (M+H), (ESI, neg. ion) m/z: 708 (M-H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 710.28.

**Step 4**

N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XVI tert-butyl 3-(N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl}carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (220 mg, 0.310 mmol). The crude material was purified by preparative HPLC (TFA buffer) to afford N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide as the TFA salt (20 mg). MS (ESI, pos. ion) m/z: 610 (M+H), (ESI, neg. ion) m/z: 608 (M-H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 609. Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>FO<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 52.14; H, 5.44;

WO 03/009850

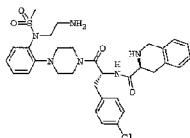
PCT/US02/23926

- 166 -

Cl, 4.66; F, 7.50; N, 9.21; O, 16.84; S, 4.22. Found C, 52.51; H, 5.10; N, 8.85.

**Example 57**

5



**N-[1R]-2-(4-{2-[(2-Aminoethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]((3S)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl) carboxamide**

**Step 1**

Following the procedure for the synthesis of Example 38, Step 3, (without DIEA), tert-butyl 3-[N-({1R}-2-(4-{2-[(tert-butoxy)carbonylamino]ethyl)amino}phenyl)-piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)-carbamoyl] (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from tert-butyl 3-[N-({1R}-2-(4-(2-aminophenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl] (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (633 mg, 1.024 mmol), (Preparation IX) tert-butyl-N-(2-oxoethyl)-carbamate (179 mg, 1.126 mmol) (Aldrich) and NaBH(OAc)<sub>3</sub> (330 mg, 1.557 mmol) (Aldrich). The compound was purified by flash chromatography, (SiO<sub>2</sub>, 2:1 hexane:EtOAc) and concentrated in vacuo yielding (578 mg). MS (ESI, pos. ion) m/z: 761 (M+H), (ESI, neg. ion) m/z: 759 (M-H). Calc'd for C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 761.35. Anal. Calc'd for C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>-0.5C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-0.5H<sub>2</sub>O: C, 63.42; H, 7.18; N, 10.32; Cl, 4.35. Found C, 62.96; H, 7.14; N, 10.26; Cl, 4.06.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 167 -

**Step 2**

tert-Butyl 3-[N-((1R)-2-(4-[2-((2-((tert-butoxy) carbonylamino)ethyl)(methylsulfonyl)amino)phenyl] piperazinyl)-1-((4-chlorophenyl)methyl)-2-oxoethyl)-carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for Preparation III using tert-butyl 3-[N-((1R)-2-(4-[2-((2-((tert-butoxy) carbonylamino)ethyl)amino)phenyl] piperazinyl)-1-((4-chlorophenyl)methyl)-2-oxoethyl) carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 1) (370 mg, 0.45 mmol), methanesulfonyl chloride (41  $\mu$ L, 0.530 mmol), pyridine (40  $\mu$ L, 0.495 mmol), DMAP (cat.), and  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (15 mL). The crude material was purified by flash chromatography, ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 hexane:EtOAc) to afford the desired material (155 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 839 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 837 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 839.44.

**Step 3**

tert-Butyl 3-[N-((1R)-2-(4-[2-((2-((tert-butoxy) carbonylamino)ethyl)(methylsulfonyl)amino)phenyl] piperazinyl)-1-((4-chlorophenyl)methyl)-2-oxoethyl)-carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 2) (150 mg, 0.179 mmol) was treated with 3C% TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , for 1.5 h, in a 50 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring. The reaction was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (TFA buffer) to afford N-((1R)-2-(4-[2-((2-aminoethyl)(methylsulfonyl)amino)phenyl)-piperazinyl)-1-((4-chlorophenyl)methyl)-2-oxoethyl)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide as the TFA salt (35 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 639 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 637 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ : 638.24. Anal. Calcd for

WO 03/009850

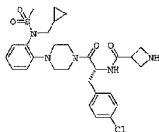
PCT/US02/23926

- 168 -

$C_{32}H_{39}ClN_6O_4S \cdot 2 C_2HF_3O_2 \cdot H_2O$ : C, 48.84; H, 4.90; N, 9.49; Cl, 4.00. Found C, 48.52; H, 4.77; N, 9.36; Cl, 4.13.

**Example 58**

5



***N*-[(1*S*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide**

10

**Step 1**

*tert*-Butyl 4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)aminophenyl]piperazinecarboxylate was prepared according to the procedure for Example 56, Step 1, using *tert*-butyl 4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinecarboxylate (393 mg, 1.11 mmol), NaH (65 mg, 1.625 mmol), cyclopropylmethyl bromide (140  $\mu$ l, 1.44 mmol) (Aldrich), and DMF (15 mL). The product was isolated in a quantitative yield (458 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 410 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 408 (M-H). Calc'd for  $C_{36}H_{41}N_5O_4S$ : 409.54.

20

**Step 2**

*tert*-Butyl 4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)aminophenyl]piperazinecarboxylate (450 mg, 1.099 mmol) was treated with satd HCl in EtOAc as described in Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with 10%  $Na_2CO_3$  soln. The organic layer was separated, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. This material was used to prepare *N*-[(1*R*)-1-[(4-

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 169 -

chlorophenyl)methyl]-2-(4-(2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl)  
 piperazinyl)-2-oxoethyl](tert-butoxy)carboxamide according  
 to the procedure for Preparation XIX using p-Cl-D-Phe-OH  
 5 (301 mg, 1.0 mmol), HOAT (130 mg, 0.955 mmol), 1-(3-  
 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (595 mg,  
 2.00 mmol) and DMF (10 mL). The compound was concentrated  
 in vacuo to yield 581 mg. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 591  
 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 589 (M-H). Calc'd for  
 10  $C_{23}H_{39}ClN_4O_5S$ : 591.16.

**Step 3**

(2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl  
 15 )propan-1-one was prepared according to the procedure for  
 Preparation XVI using N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-  
 (4-(2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl)-  
 piperazinyl)-2-oxoethyl](tert-butoxy)carboxamide (Step 2)  
 (560 mg, 0.95 mmol). The resulting crude material was  
 20 diluted with EtOAc and washed with satd  $NaHCO_3$  soln. The  
 organic layer was separated, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and  
 concentrated in vacuo to afford 449 mg. MS (ESI, pos. ion)  
 $m/z$ : 491 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 489 (M-H). Calc'd for  
 25  $C_{24}H_{31}ClN_4O_3S$ : 491.05.

**Step 4**

tert-Butyl 3-{N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-(2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl)-  
 piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl}-azetidine-carboxylate was  
 30 prepared from (2R)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-  
 [(cyclopropylmethyl)-  
 (methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-one (Step  
 3) (220 mg, 0.46 mmol), according to the procedure for  
 Preparation XIX using Boc-azetidine-3-carboxylic acid (100

WO 03/009850

PCT/US02/23926

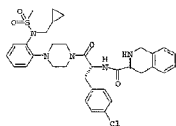
- 170 -

mg, 0.50 mmol) (Peptech), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (275 mg, 0.925 mmol), HOBT (64 mg, 0.470 mmol), and DMF (7 mL). The compound was isolated (294 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 674 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 672 (M-H). Calc'd for  $C_{33}H_{46}ClN_5O_6S$ : 674.25.

**Step 5**

*N*-[(1*S*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-[*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl]azetidine carboxylate (250 mg, 0.371 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The product was purified using preparative HPLC (TFA buffer) (3 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 574 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 572 (M-H). Calc'd for  $C_{28}H_{36}ClN_5O_4S$ : 573.

20

**Example 59**

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide

25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 171 -

**Step 1**

tert-Butyl 3-{N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}  
 5 piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl}(3S)-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from (2R)-  
 2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl)-  
 piperazinylpropan-1-one (Example 58, Step 3) (224 mg, 0.457  
 10 mmol), according to the procedure for Preparation XIX using  
 Boc-L-Tic-OH (135 mg, 0.487 mmol), 1-(3-  
 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (285 mg,  
 0.959 mmol), HOAT (68 mg, 0.50 mmol), and DMF (7 mL). The  
 compound was isolated (339 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 750  
 15 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 748 (M-H). Calc'd for  
 $C_{33}H_{48}ClN_5O_6S$ : 750.35.

**Step 2**

N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
 20 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl  
 )-2-oxoethyl]((3S)-3-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isoquinolyl)carboxamide was prepared from tert-butyl 3-{N-  
 [(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]-  
 25 phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carbamoyl}(3S)-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 1) (315 mg, 0.420  
 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The  
 crude was concentrated *in vacuo*, purified by preparative  
 HPLC (TFA buffer) to afford the desired product as the TFA  
 30 salt (120 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 650 (M+H), (ESI,  
 neg. ion) *m/z*: 648 (M-H). Calc'd for  $C_{34}H_{46}ClN_5O_6S$ : 649.  
 Anal. Calcd for  $C_{34}H_{46}ClN_5O_6S \cdot 2 C_2HF_3O_2$ : C, 51.97; H, 4.82; N,  
 7.97; Cl, 4.04. Found C, 52.05; H, 4.99; N, 8.04; Cl, 3.84.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 172 -

**Examples 60-61 General Procedure****Step 1**

tert-Butyl 4-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-  
5 piperazinecarboxylate (Preparation XII) (650 mg, 1.1  
mmol) was treated according to the procedure for tert-butyl  
4-(2-[(methyl-(methylsulfonyl)amino]phenyl)-  
piperazinecarboxylate (Example 56, Step 1) with NaH (88 mg,  
2.2 mmol) in DMF. This solution was divided evenly into two  
10 10 mL scintillation vials equipped with magnetic stirring.  
To one vial was added 1-iodo-2-methylpropane (77 mg, 0.418  
mmol) (Aldrich) for Example 60, and to the other vial was  
added 2-(bromoethyl)-benzene (79 mg, 0.427 mmol) (Aldrich)  
for Example 61. The reaction mixtures were stirred 24 h.  
15 The reaction mixtures were diluted with EtOAc, washed with  
10% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine. The organic layers were dried  
over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*, in  
scintillation vials.

**20 Step 2**

To each vial was added CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) followed by TFA (2 mL).  
The mixtures were stirred 1.5 h, and the reaction mixtures  
were concentrated *in vacuo*. To each vial was added CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(5 mL) and MP-carbonate resin (300 mg, 3.23 mmol/g, 0.97  
25 mmol, Argonaut). The reaction mixtures were stirred 4 h.

**Step 3**

The samples from Step 2 were filtered into the vials  
containing PS-carbodiimide resin (700 mg, 1 mmol/g, 0.70  
30 mmol, Argonaut) and p-Cl-D-Phe-OH (150 mg, 0.5 mmol) and the  
reaction mixtures were stirred for 60 h. To each vial was  
added PS-isocyanate resin (300 mg, 1.76 mmol/g, 0.53 mmol,  
Argonaut), and the reaction mixtures were stirred for 24 h.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 173 -

The reactions were filtered and concentrated *in vacuo* into new scintillation vials.

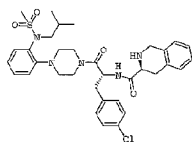
**Step 4**

- 5 The reaction mixtures from Step 3 were treated according to the procedure for Step 2.

**Step 5**

- 10 The samples from step (4) were filtered into the vials containing PS-carbodiimide resin (800 mg, 1 mmol/g, 0.80 mmol, Argonaut) and Boc-L-Tic-OH (100 mg, 360 mmol, Bachem) and the reaction mixtures were stirred for 48 h. To each vial was added PS-isocyanate resin (300 mg, 1.76 mmol/g, 0.53 mmol, Argonaut) and stirring was continued for 48 h. The  
15 reaction mixtures were filtered, concentrated *in vacuo*, and treated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) followed by TFA (2 mL). After stirring 1.5 h, the reaction mixtures were concentrated *in vacuo* and purified by preparative HPLC (TFA buffer) to yield the TFA salts of the desired products.

20

**Example 60**

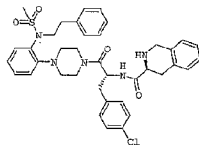
- 25 **N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(2-methylpropyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]}((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide**

- MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 652 (M+H). (ESI, neg. ion) *m/z*: 650  
30 (M-H). Calc'd for C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 651.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 174 -

**Example 61**

5

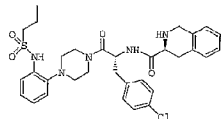
***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)(2-phenylethyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

10

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 700 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 698 (M-H). Calc'd for  $C_{38}H_{42}ClN_5O_4S$ : 699.

**Example 62**

15



20

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(propylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl](3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(propylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl](3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide was prepared from *tert*-

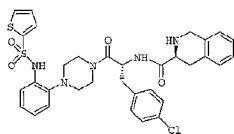
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 175 -

butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (200 mg, 0.32 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (1.3 mL), pyridine (0.030 mL, 0.16 mmol), and propanesulfonyl chloride (Aldrich) (0.04 mL, 0.18 mmol). The material was treated with a soln of HCl satd EtOAc, which resulted in the precipitation of the salt. This was filtered and placed in vacuo to afford the desired crude as a white solid. After recrystallization from MeOH, the desired product was isolated as the HCl salt (10 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 624 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 622 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 623.23.

**Example 63**

**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(2-thienylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl](3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(2-thienylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl](3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (100 mg, 0.17 mmol) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (5.0 mL), TEA (0.047 mL, 0.32

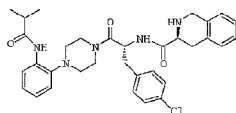
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 176 -

mmol) and 2-thiophenesulfonyl chloride (Aldrich) (34 mg, 0.188 mmol). The crude product from this reaction was treated with a soln of HCl satd EtOAc that resulted in the precipitation of the salt. This material was collected by filtration, dried in vacuo, and recrystallized from MeOH to afford the desired product as the HCl salt (55 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 664 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 662 (M-H). Calc'd for  $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$ : 663.

10

**Example 64**

**N-[2-(4-((2R)-2-((3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)phenyl]-2-methylpropanamide**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, N-[2-(4-((2R)-2-((3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)phenyl]-2-methylpropanamide was prepared from *tert*-butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)-methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (200 mg, 0.32 mmol) in  $ClCH_2CH_2Cl$  (1.3 mL), pyridine (0.040 mL, 0.32 mmol), and isobutyryl chloride (Aldrich Chemical Company) (37 mg, 0.36 mmol). The crude was treated with a soln of HCl satd EtOAc, which resulted in the precipitation of the salt. This material was collected by filtration, dried in vacuo, and recrystallized from MeOH to afford the desired product as

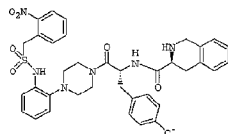
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 177 -

the HCl salt (75 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 588 (M+H); MS (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 586 (M-H). Calc'd for  $C_{33}H_{38}ClN_5O_3$ : 587.

5

**Example 65**

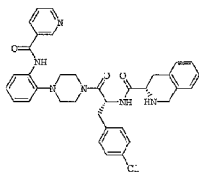
**N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-{2-[(2-nitrophenyl)methyl]sulfonyl}amino]phenyl]piperazinyl)-2-oxoethyl)-((3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, the title compound was prepared from tert-butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (250 mg, 0.40 mmol) in  $ClCH_2CH_2Cl$  (1.5 mL), pyridine (0.040 mL, 0.44 mmol), and 2-nitro- $\alpha$ -toluenesulfonyl chloride (Aldrich) (104 mg, 0.44 mmol). The crude was treated with a soln of HCl satd EtOAc, which resulted in the precipitation of the salt. This material was collected by filtration, dried *in vacuo*, and recrystallized from MeOH to afford the product as the HCl salt (18 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 717 (M+H). Calc'd for  $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$ : 716.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 178 -

**Example 66**

5        **N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-{4-[2-(3-pyridylcarbonylamino)phenyl]piperazinyl}ethyl)((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide**

**Step 1**

10    Following the procedure for the synthesis of Preparation XIX, *tert*-butyl 3-[N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-{4-[2-(3-pyridylcarbonylamino)phenyl]piperazinyl}-ethyl)carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-[N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (250 mg, 0.40 mmol), nicotinic acid (54 mg, 0.44 mmol) (Aldrich), 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (227 mg; 0.76 mmol)

15    and HOAT (62 mg; 0.46 mmol). The crude was concentrated *in vacuo* to afford of the desired compound (286 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 723 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 721 (M-H). Calc'd for C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 723.26

20

25    **Step 2**

Following the procedure for the synthesis of Preparation XVI, N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-{4-[2-(3-pyridylcarbonylamino)phenyl]-piperazinyl}ethyl)((3S)(3-

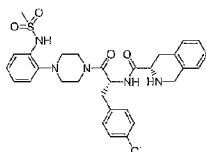
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 179 -

1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl)) carboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-{(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-[2-(3-pyridylcarbonylamino)phenyl]piperazinyl]-ethyl)-carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (280 mg, 0.39 mmol) and 15 mL of EtOAc satd with HCl. The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford 150 mg. The product was dissolved in H<sub>2</sub>O (5 mL), CH<sub>3</sub>CN (2 mL) and AcOH was added. The resulting solution was lyophilized to form the acetate salt. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 623 (M+H), MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 621 (M-H). Calc'd for C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 622.25. Anal. Calc'd for C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.05; H, 5.75; N, 12.30; Cl, 5.19. Found C, 64.79; H, 5.84; N, 12.55; Cl, 5.40.

15

**Example 67**

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-[2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]((3*S*)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide**

**Step 1**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, *tert*-butyl 3-(*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-[2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-{(1*R*)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 180 -

oxoethyl)carbamoyl) (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (1.3 g, 2.0 mmol) in 20 mL of  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , pyridine (200  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) (Aldrich) and methanesulfonyl chloride (180  $\mu\text{L}$ , 2.3 mmol) (Aldrich) to give 1.4 g of the compound. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 695 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 693 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 696.26. Anal. Calc'd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5 \text{ C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ : C, 60.03; H, 6.26; N, 9.46; Cl, 4.79. Found C, 59.68; H, 6.33; N, 9.50; Cl, 4.99.

**Step 2**

Following the procedure for the synthesis of Preparation XVI, N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl)((3S)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)] carboxamide was prepared from tert-butyl 3-{N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl)carbamoyl] (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 1) (1.42 g, 2.04 mmol) and 50 mL of EtOAc satd with HCl. The crude product was purified by preparative HPLC (AcOH buffer) yielding the desired product as the acetate salt (250 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 596 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 594 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 595. Anal. Calc'd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.01; H, 5.98; N, 10.39; Cl, 5.26. Found C, 56.83; H, 6.05; N, 10.25; Cl, 5.25.

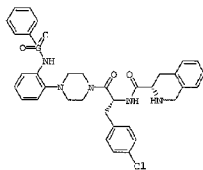


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 181 -

## Example 68



5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

10 **Step 1**

Following the procedure for the synthesis of Preparation III, *tert*-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]carbamoyl}((3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}((3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (771 mg, 1.247 mmol), pyridine (110  $\mu$ l, 1.4 mmol) and benzenesulfonyl chloride (160  $\mu$ l, 1.3 mmol) (Aldrich). The crude was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford 330 mg of the desired compound. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 758 (M-H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 756 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 758.33. Anal. Calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ : C, 62.97; H, 6.03; N, 8.73; Cl, 4.42. Found C, 62.49; H, 6.03; N, 8.52.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 182 -

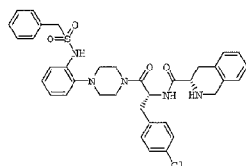
**Step 2**

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide was prepared from

5 *tert*-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]carbamoyl}({3*S*})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 1) (300 mg, 0.40 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The product was concentrated in vacuo (66

10 mg) dissolved in H<sub>2</sub>O and CH<sub>3</sub>CN, treated with AcOH and lyophilized. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 558 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 656 (M-H). Calc'd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 657. Anal. Calc'd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S-0.5C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>-0.5H<sub>2</sub>O: C, 62.01; H, 5.64; N, 10.04; Cl, 5.08. Found C, 62.36; H, 5.54; N, 10.06; Cl, 5.05.

15

**Example 69**

20

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(benzylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide

**Step 1**

*tert*-Butyl 3-{*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(benzylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]carbamoyl}({3*S*})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 183 -

Preparation III using tert-butyl 3-(N-((1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (730 mg, 1.2 mmol), pyridine  
 5 (100  $\mu$ l, 1.2 mmol) and  $\alpha$ -toluenesulfonyl chloride (240 mg, 1.2 mmol) (Aldrich). The crude material was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford the desired compound (387 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 772 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 770 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 772.35. Anal. Calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ :  
 10 C, 63.26; H, 6.17; N, 8.58; Cl, 4.34. Found C, 62.98; H, 6.09; N, 8.36.

**Step 2**

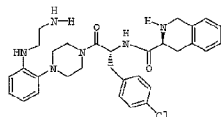
15 N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-((benzylsulfonyl)amino)phenyl)piperazinylethyl])(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide was prepared from tert-butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-((benzylsulfonyl)  
 20 amino)phenyl)piperazinylethyl]carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 1) (300 mg, 0.39 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The crude product was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford the desired material (130 mg). The  
 25 compound was dissolved in  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_3\text{CN}$ , treated with AcOH and freeze-dried to yield the acetate salt. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 672 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 670 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 671.23.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 184 -

## Example 70



5

**N-[1R]-2-(4-{2-[(2-Aminoethyl)amino]phenyl} piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]-(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

10 **Step 1**

Following the procedure for the synthesis of Example 40 Step 3 (without DIBAL), *tert*-butyl 3-[*M*-(1R)-2-(4-{2-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]ethyl)amino]phenyl]-piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]-carbamoyl (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-(N-{(1R)-2-[4-(2-aminophenyl)piperazinyl]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl} (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Preparation IX) (630 mg, 1.0 mmol) in 2 mL of  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , *tert*-butyl-N-(2-oxoethyl)carbamate (179 mg, 1.126 mmol) (Aldrich) in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (10 mL), and  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (330 mg, 1.557 mmol) (Aldrich). The crude was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2:1 hexane:EtOAc) to afford the desired compound (578 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 761 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 758 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{ClN}_6\text{O}_6$ : 761.35. Anal. Calc'd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{ClN}_6\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 63.42; H, 7.18; N, 10.32; Cl, 4.35. Found C, 62.96 ( $\pm$  0.46); H, 7.14; N, 10.26; Cl, 4.06.

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

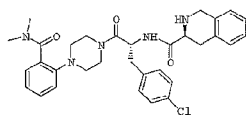
- 185 -

**Step 2**

*N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(2-Aminoethyl)amino]phenyl} piperazinyl)-1-  
 [(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl] ((3*S*)(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide was prepared according  
 5 to Preparation XVI using *tert*-butyl 3-[*N*-[(1*R*)-2-(4-{2-  
 [(*tert*-butoxy)carbonylamino]-ethyl)amino]phenyl]-  
 piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)-methyl]-2-oxoethyl)-  
 carbamoyl](3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate  
 (150 mg, 0.18 mmol) and 25 mL of EtOAc sat'd with HCl. The  
 10 crude product was concentrated to provide the desired  
 product (90 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 561 (M+H), (ESI,  
 neg. ion) *m/z*: 559 (M-H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 560.27.

**Example 71**

15



20

**[2-(4-{(2*R*)-2-[(3*S*)(3-1,2,3,4-  
 Tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-  
 chlorophenyl)propanoyl}piperazinyl)phenyl)-*N,N*-  
 dimethylcarboxamide**

**Step 1**

To a 150 mL round-bottomed flask equipped with magnetic  
 25 stirring was added methyl 2-[4-benzylpiperazinyl] benzoate  
 (Preparation XIII) (2.3 g, 7.4 mmol) in THF (60 mL). A soln  
 of LiOH (Aldrich) (940 mg, 22 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL), was  
 added and the reaction mixture was heated at 60°C for 12 h.  
 After cooling to RT, the reaction mixture was concentrated  
 30 *in vacuo* and diluted with EtOAc (100 mL). A 10% soln of  
 citric acid (25 mL) was added, the organic layer was

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 186 -

separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The organic layers were combined, washed with H<sub>2</sub>O, satd NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to afford 2-[4-benzylpiperazinyl]benzoic acid as a white solid (2.05 g). MS (ESI, pos.ion) m/z: 297 (M+H). Calc'd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 296.15 : 296.15.

**Step 2**

To a 100 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 2-[4-benzylpiperazinyl] benzoic acid (Step 1) (1.1 g, 3.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. Oxalyl chloride (Aldrich) (390 µL, 1.32 mmol) was added, the mixture was stirred at RT for 5 min. and several drops of DMF were added. After stirring at RT for 2 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo and re-dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). N,N-Dimethylamine (Aldrich) (5.6 mL of a 2M soln in THF, 11 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 12 h. The reaction was washed with H<sub>2</sub>O, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, concentrated in vacuo, and purified by column chromatography (4:1 hexanes-EtOAc) affording N,N-dimethyl(2-[4-benzylpiperazinyl]phenyl)carboxamide (558 mg). MS (ESI, pos.ion) m/z: 324 (M+H). Calc'd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: 323.43.

**Step 3**

To a round-bottomed flask equipped with stirring was added N,N-dimethyl(2-[4-benzylpiperazinyl]phenyl) carboxamide (Step 2) (420 mg, 1.3 mmol), MeOH (10 mL), 10% Pd/C (Aldrich) (138 mg), and HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (409 mg, 6.5 mmol), and the reaction mixture was heated at reflux for 2 h. The reaction mixture was filtered through Celite®, concentrated in vacuo, and redissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The reaction mixture was washed with a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%, 2x), H<sub>2</sub>O, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo yielding N,N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 187 -

dimethyl (2-piperazinylphenyl)carboxamide (255 mg). MS (ESI, positive)  $m/z$ : 234 (M+H). Calc'd for  $C_{13}H_{18}N_5O$ : 233.31.

**Step 4**

- 5 [2-(4-((2R)-2-((tert-Butoxy)carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)phenyl]-N,N-dimethylcarboxamide was prepared according to the procedure described in Preparation V by using N,N-dimethyl (2-piperazinylphenyl)carboxamide (Step 3) (260 mg, 1.1 mmol),
- 10 Boc-p-Cl-D-Phe-OH (PepTech Corporation) (370 mg, 1.2 mmol), HOAT (Aldrich) (151 mg, 1.11 mmol), and EDC (Aldrich Chemical Company) (430 mg, 2.2 mmol). The compound was isolated as a crude white foam (480 mg) and used in the next step without further purification. MS (ESI, positive)
- 15  $m/z$ : 515 (M+H). Calc'd for  $C_{27}H_{35}ClN_5O_4$ : 515.04.

**Step 5**

- (2-(4-((2R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)-piperazinyl)phenyl)-N,N-dimethylcarboxamide HCl salt was
- 20 prepared according to the procedure described in Preparation XVI by using [2-(4-((2R)-2-((tert-butoxy)carbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)-piperazinyl)phenyl]-N,N-dimethylcarboxamide (Step 4) (240 mg, 0.46 mmol) and a sat'd soln of HCl in EtOAc (10 mL).
- 25 The white solid that formed was isolated by filtration (200 mg). MS (ESI, positive)  $m/z$ : 415 (M+H). Calc'd for  $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_3$ : 451.39.

**Step 6**

- 30 tert-Butyl 3-[N-((1R)-2-([2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-phenyl]piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl](3S)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure described in Preparation V by using (2-(4-((2R)-2-amino-3-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

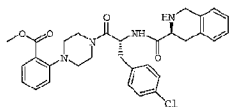
- 188 -

(4-chlorophenyl)-propanoyl]-piperazinyl}phenyl)-*N,N*-dimethylcarboxamide HCl salt (Step 5) (230 mg, 0.50 mmol), Boc-L-Tic-OH (Bachem Company) (150 mg, 0.55 mmol), HOAT (Aldrich) (68 mg, 0.50 mmol), EDC (Aldrich) (190 mg, 1.00 mmol) and DIEA (Aldrich) (87  $\mu$ L, 0.50 mmol). The compound was isolated and purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 1.5% 2M  $\text{NH}_3$  in MeOH). (255 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 674 (M+H). Calc'd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5$ : 674.23.

**Step 7**

[2-(4-((2*R*)-2-[(3*S*)(3-1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)-propanoyl)piperazinyl}phenyl]-*N,N*-dimethylcarboxamide was prepared according to the procedure described in Preparation XVI by using *tert*-butyl 3-[*N*-((1*R*)-2-[2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-phenyl]piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl](3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate (Step 6) (156 mg, 0.23 mmol) and a sat'd soln of HCl in EtOAc (5 mL). The title compound was isolated by filtration as a white solid, and purified by preparative HPLC (TFA buffer) (125 mg). MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 574 (M+H). Calc'd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3$ : 573.25.

25

**Example 72**

30

**Methyl 2-(4-((2*R*)-2-[(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)benzoate**



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 189 -

The title compound was prepared according to the procedure described in Preparation XVI by using methyl 2-(4-[(2R)-2-((3S)-2-[(tert-butyl)oxycarbonyl](3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)benzoate (Preparation XVII) (140 mg, 0.21 mmol) and a satd soln of HCl in EtOAc (5 mL). The title compound was isolated by filtration as a white solid, and purified by preparative HPLC (62 mg). MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 561 (M+H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 560.22.

**Examples 73-90****Parallel synthesis of amide library: General procedure**

To eighteen 10 mL scintillation vials were added PS-carbodiimide resin (Argonaut Technologies) (1mmol/g) (80 mg, 0.08 mmol), HOAT (Aldrich) (8 mg, 0.06 mmol) and 2-(4-[(2R)-2-((3S)-2-[(tert-butyl)oxycarbonyl](3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)-piperazinyl)benzoic acid (Preparation XVIII) (40 mg, 0.06 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), and the reaction mixtures were shaken at RT for 10 min. The corresponding amine (0.05 mmol) was added, and the vials were shaken at RT for 12 h. Resin was filtered off and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the solutions were concentrated in vacuo. A satd soln of HCl in EtOAc (2mL) was added. After 1h at RT, the solutions were concentrated in vacuo, and the products were purified by preparative HPLC (TFA buffer) to yield the TFA salts of the desired product.

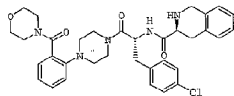
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 190 -

## Example 73

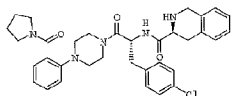


5

*N*-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl)((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide

10 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 616 (M+H). Calc'd for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl: 615.26.

## Example 74



15

*N*-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-{4-[2-(pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]piperazinyl}ethyl)((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide

20

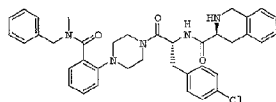
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 500 (M+H). Calc'd for C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 599.27.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 191 -

## Example 75

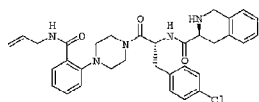


5

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[*N*-methyl-*N*-benzylcarbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carboxamide

10 MS (ESI, position)  $m/z$ : 650 (M+H). Calc'd for  $C_{38}H_{40}ClN_5O_3$ : 649.28.

## Example 76



15

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-[2-(*N*-prop-2-enylcarbamoyl)phenyl]piperazinyl)ethyl][(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carboxamide

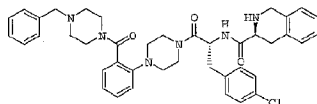
20

MS (ESI, position)  $m/z$ : 586 (M+H). Calc'd for  $C_{33}H_{33}ClN_5O_3$ : 585.25.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

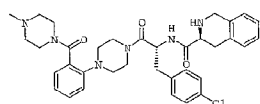
- 192 -

**Example 77**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-{2-[(4-benzylpiperazinyl)carbonyl]phenyl}piperazinyl]ethyl]-(3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisquinolyl)]carboxamide**

10 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 705 (M+H). Calc'd for C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 704.32.

**Example 78**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(4-methylpiperazinyl)carbonyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-(3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisquinolyl)]carboxamide**

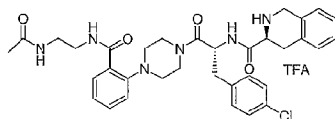
20

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 629 (M+H). Calc'd for C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 628.29.

WO 03/009850

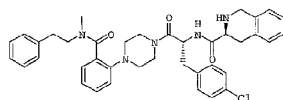
PCT/US02/23926

- 193 -

**Example 79**

***N*-(2-([2-(4-((2*R*)-2-(((3*S*)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)phenyl]carbonylamino)ethyl)acetamide**

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 631 (M+H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 630.27.

**Example 80**

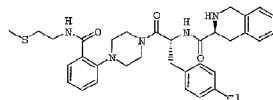
***N*[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{[*N*-methyl-*N*-(2-phenylethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]((3*S*)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide**

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 664 (M+H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 663.30.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 194 -

**Example 81**

5

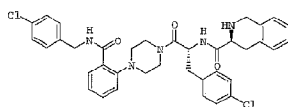
***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[*N*-(2-methylthioethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

10

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 620 (M+H). Calc'd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 619.24.

**Example 82**

15



***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-{*N*-[(4-chlorophenyl)methyl]carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

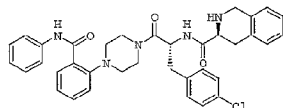
20

MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 670 (M+H). Calc'd for C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 669.23.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

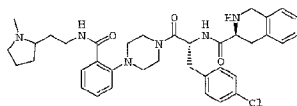
- 195 -

**Example 83**

5

***N*-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-[2-(*N*-phenylcarbamoyl)phenyl]piperazinyl)ethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

10 MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 622 (M+H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 621.25.

**Example 84**

15

***N*-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl)carbamoyl]phenyl)piperazinyl-2-oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

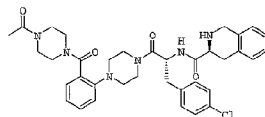
20

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 657 (M+H). Calc'd for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 656.32.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

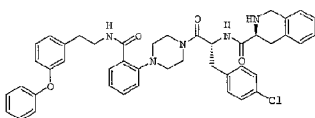
- 196 -

**Example 85**

5

***N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(4-Acetylpiperazinyl)carbonyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

10 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 657 (M+H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 656.29.

**Example 86**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-{*N*-[2-(3-phenoxyphenyl)ethyl]carbamoyl}phenyl)piperazinyl]ethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

20

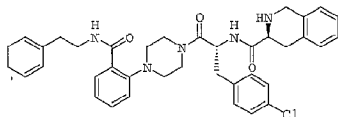
MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 742 (M+H). Calc'd for C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 741.31.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

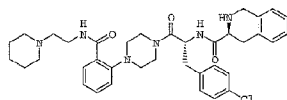
- 197 -

**Example 87**

5

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[*N*-(2-phenylethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)ethyl]-(3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carboxamide**

10 MS (ESI, positive)  $m/z$ : 650 (M+H). Calc'd for  $C_{33}H_{49}ClN_7O_3$ : 646.28.

**Example 88**

15

***N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[*N*-(2-piperidylethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)ethyl]-(3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carboxamide**

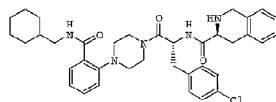
20

MS (ESI, positive)  $m/z$ : 657 (M+H). Calc'd for  $C_{37}H_{45}ClN_7O_3$ : 656.32.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 198 -

**Example 89**

5

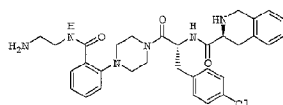
**N-[(1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[N-(cyclohexylmethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

10

MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 642 (M+H). Calc'd for  $C_{37}H_{44}ClN_5O_3$ : 641.31.

**Example 90**

15



20

**N-[(1R)-2-(4-{2-[N-(2-Aminoethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]((3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 589 (M+H). Calc'd for  $C_{33}H_{37}ClN_5O_3$ : 588.26.

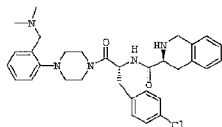
25

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 199 -

## Example 91



5

**N-[(1R)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl} piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)-{(3S)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)} carboxamide**

10 **Step 1**

To a solution of 2-fluorobenzaldehyde (Aldrich) (1 g, 8.1 mmol) in DMF (14 mL) was added 1-Boc-piperazine (Lancaster) (2.3 g, 12 mmol). The resulting solution was treated with copper (Aldrich Chemical Company) (50 mg, 0.8 mmol) and  $K_2CO_3$  (Aldrich) (5.1 g, 37 mmol). The suspension was heated in a sealed tube at 150°C for 18 h. After cooling to RT, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and brine. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc and the combined EtOAc layers were washed with water, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified on a Biotage 40M column (12% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-(2-formylphenyl) piperazinecarboxylate (0.66 g) as a yellow oil. MS *m/z*: 291 (M+H). Calc'd for  $C_{16}H_{22}N_2O_3$ : 290.36.

25

**Step 2**

To *tert*-butyl 4-(2-formylphenyl) piperazinecarboxylate (Step 1) (0.6 g, 2.1 mmol), was added dimethylamine (Aldrich) (1.6 mL of a 2.0 M soln in THF, 3.2 mmol) in  $ClCH_2CH_2Cl$  (15 mL) and  $NaBH(OAc)_3$  (Aldrich) (0.66 g, 3.2

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 200 -

mmol). The reaction was stirred at RT for 2 h. The mixture was partitioned between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and satd  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo to give *tert*-butyl 4-(2-  
5 [(dimethylamino)methyl]phenyl) piperazinecarboxylate (0.68 g) as a yellow oil. MS  $m/z$ : 320 (M+H). Calc'd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ : 319.44.

**Step 3**

10 To *tert*-butyl 4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)-piperazine carboxylate (Step 2) (0.68 g, 2.1 mmol) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) was added TFA (6 mL). After stirring the reaction at RT for 1 h, the solvent was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and satd  $\text{NaHCO}_3$ . The  
15 organic layer was washed with brine and the combined aqueous layer were extracted with a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 50% MeOH. The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo to give dimethyl[(2-piperazinylphenyl)methyl]amine as a yellow oil (0.35 g). MS  
20  $m/z$ : 220 (M+H). Calc'd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$ : 219.33.

**Step 4**

(2R)-2-Amino-1-(4-(2-[(dimethylamino)methyl] phenyl)piperazinyl)-3-(4-chlorophenyl)propan-1-one was  
25 prepared according to the procedure described in Preparation V using dimethyl[(2-piperazinylphenyl) methyl]amine (Step 3) (0.35 g, 1.4 mmol), Boc-p-Cl-D-Phe-OH (Peptech Corp.) (0.53 g, 1.8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL), EDC (Aldrich Chemical Company) (0.37 g, 1.9 mmol) and HOBT (used in place of HOAT)  
30 (Bachem) (0.27 g, 1.8 mmol). After workup as described in Preparation V, the crude compound was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and treated with TFA (5 mL). After stirring the reaction at RT for 1 h, the solvent was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 201 -

said  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give (2*R*)-2-amino-1-(4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-3-(4-chlorophenyl)propan-1-one as a yellow oil  
5 (0.53 g). MS  $m/z$ : 401 (M+H). Calc'd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$ : 400.94.

**Step 5**

tert-Butyl 3-{*N*-[(1*R*)-2-(4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure described in Preparation V, (2*R*)-2-amino-1-(4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-3-(4-chlorophenyl)propan-1-one (0.34 g, 0.85 mmol), Boc-L-Tic-OH (Peptech Corp.) (0.26 g, 0.93 mmol), EDC (0.2 g, 1.0 mmol), HOBT (used in place of HOAT) (Bachem) (0.14 g, 0.93 mmol)  
15 and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). The crude compound was purified on a Biotage 4CS column ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) to give tert-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-2-(4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate as a white foam (0.32 g). MS  $m/z$ : 660 (M+H).  
20 Calc'd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_4$ : 660.25.

**Step 6**

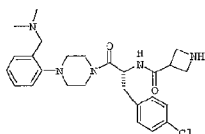
To tert-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-2-(4-(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 5) (0.31 g, 0.47 mmol) dissolved in dioxane  
30 (0.5 mL) was added 4*N* HCl in dioxane (1 mL). After stirring at RT for 6 h, the solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by preparative HPLC (Waters Xterra C18 5 micron 100 x 20 mm, 10% to 80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  over 6.0 min, 4.63 min) to give *N*-[(1*R*)-2-(4-(2-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 202 -

[(dimethylamino)methyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisquinolyl))carboxamide (TFA salt) as a white solid (0.27 g). MS *m/z*: 560 (M+H). Calc'd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 559.27. Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2.5 TFA·0.1 H<sub>2</sub>O: C, 52.47; H, 4.84; N, 8.27; Cl, 4.19. Found: C, 52.26; H, 4.75; N, 8.14; Cl, 4.41.

**Example 92**

**N-[(1*R*)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide**

**Step 1**

tert-Butyl 3-{N-[(1*S*)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}azetidinecarboxylate was prepared according to the procedure described in Preparation V by using (2*R*)-2-amino-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-3-(4-chlorophenyl)propan-1-one (Example 91, Step 4) (0.17 g, 0.42 mmol), Boc-azetidine (Peptech Corp.) (0.094 g, 0.47 mmol), EDC (Aldrich) (0.097 g, 0.51 mmol), EOBT (used in place of HOBT) (Bachem) (0.071 g, 0.47 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). The crude was purified on a Biotage 40S column (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH= 95:5) to give tert-butyl 3-{N-[(1*S*)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl}azetidine

WO 03/009850

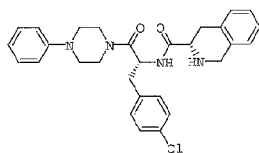
PCT/US02/23926

- 203 -

carboxylate as a white solid (0.15 g). MS  $m/z$ : 584 (M+H).  
Calc'd for  $C_{31}H_{42}ClN_5O_4$ : 584.15.

**Step 2**

To tert-butyl 3-(N-[(1*S*)-2-(4-(2-[(dimethylamino)  
methyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-  
oxoethyl)carbamoyl)azetidinecarboxylate (Step 1) (0.12 g,  
0.2 mmol) dissolved in dioxane (0.2 mL) was added 4*N* HCl in  
dioxane (0.4 mL). After stirring at RT for 6 h, the solvent  
was concentrated in vacuo and the residue was purified by  
preparative HPLC (Waters Xterra  $C_{18}$  5 micron 100x20 mm, 10%  
to 80%  $CH_3CN$  in  $H_2O$  over 6.0 min) to yield the TFA salt of  
the desired compound. MS  $m/z$ : 520 (M+HCl). Calc'd for  
 $C_{28}H_{34}ClN_5O_2$ : 483.24.

**Example 93**

**N-((1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-  
phenylpiperazinyl)ethyl)-((3*S*)-3,1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinolinyl)carboxamide**

**Step 1**

Following the procedure for the synthesis of Preparation  
XIX, N-((1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-  
phenylpiperazinyl)ethyl)-((*tert*-butoxy)-carboxamide was  
prepared from Boc-p-Cl-D-Phe-OH (380 mg, 1.3 mmol) (Nova

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 204 -

Biochem), 1-[3-(diethylamino)-propyl]-3-ethylcarbodiimide methiodide, (770 mg, 2.6 mmol) (Aldrich), HOAT (180 mg, 1.30 mmol) (Aldrich) and 1-phenylpiperazine (200  $\mu$ L, 1.28 mmol) (Aldrich), (570 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 444 (M+H),  
 5 (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 442 (M-H). Calc'd for  $C_{22}H_{30}ClN_3O_3$ : 443.97.

**Step 2**

To *N*-{(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}(*tert*-butoxy)carboxamide (Step  
 10 1) (573 mg, 1.30 mmol) in 50 mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring was added 25 mL of EtOAc satd with HCl, and the reaction mixture was stirred for 1 h. The resulting solid was filtered and washed with hexane. The  
 15 solid was dried further *in vacuo* and then added to a 50 mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring. DMF (10 mL), DIEA (110  $\mu$ L, 0.631 mmol) (Aldrich), Boc-L-Tic-OH (90 mg, 0.68 mmol) (Peptech), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (396 mg, 1.33 mmol), and HCAT  
 20 (90 mg, 0.661 mmol) were added to the reaction flask. The resulting solution was stirred 2 h then worked up as in Preparation XIX. The resulting crude was purified by flash chromatography ( $SiO_2$ , 1:1, hexane-EtOAc) to afford *tert*-butyl 3-[(*N*-{(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-phenylpiperazinyl) ethyl}carbamoyl) (3*S*)-1,2,3,4-  
 25 tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (130 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 603 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 601 (M-H). Calc'd for  $C_{34}H_{39}ClN_4O_4$ : 603.15.

**Step 3**

*tert*-Butyl 3-[(*N*-{(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-phenylpiperazinyl) ethyl}carbamoyl) (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 2) (127 mg, 0.211 mmol) was treated with 10 mL of EtOAc satd with HCl in a 50

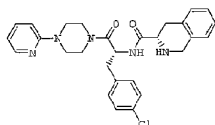


WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 205 -

mL round bottomed flask equipped with magnetic stirring. The resulting solid was filtered, washed with hexane and dried in vacuo to yield *N*-{(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-phenyl-piperazinyl)ethyl}((3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl))carboxamide (40 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 503 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 501 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 502.21.

**Example 94**

***N*-{(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl}((3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide**

**Step 1**

*N*-{(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl}(tert-butoxy)carboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XIX using Boc-*p*-Cl-D-Phe-OH (550 mg, 1.8 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (1.1 g, 3.80 mmol), HOAT (260 mg, 1.9 mmol), DMF (15 mL), and 1-(2-piperidyl)piperazine (280  $\mu$ L, 1.8 mmol) (Aldrich). The crude material was concentrated in vacuo to yield 810 mg. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 445 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 443 (M-H). Calc'd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 444.95.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 206 -

**Step 2**

tert-Butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl)(tert-butoxy)-carboxamide (Step 1) (800 mg, 1.80 mmol), following the procedure for Example 93, Step 2 using 25 mL of EtOAc satd with HCl for the first step, and DIEA (240  $\mu$ L, 1.38 mmol), Boc-L-Tic-OF (340 mg, 1.2 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (740 mg, 2.5 mmol), HOAT (184 mg, 1.35 mmol) and DMF (15 mL) for the second step. The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1:1, hexane:EtOAc) to yield the title compound (450 mg). MS (ESI, pos. ion) m/z: 604 (M+H), (ESI, neg. ion) m/z: 602 (M-H). Calc'd for C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 604.14.

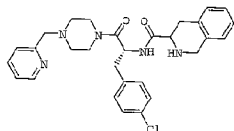
**Step 3**

N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl)(3S)-(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide was prepared according to the procedure used for Preparation XVI using tert-butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl)carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 2) (450 mg, 0.745 mmol) and 10 mL HCl satd EtOAc. The resulting solid was purified by preparative HPLC (AcOH buffer) and freeze-dried yielding the acetate salt (410 mg). Mass Spec. m/z: 504 (M+H), (ESI, neg. ion) m/z: 502 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 503.21. Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.88; H, 6.08; N, 12.42. Found C, 63.66; H, 6.02; N, 12.64.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 207 -

**Example 95**

5 **N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide**

**Step 1**

10 N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl)-(tert-butoxy) carboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XIX using (2-pyridylmethyl)piperazine (650 mg, 3.7 mmol) (Array), Boc-p-Cl-D-Phe-OH (1.1 g, 3.7 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (2.2 g, 7.2 mmol), HOAT (560 mg, 4.10 mmol) and DMF (15 mL) (730 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 459 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 457 (M-H). Calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 458.98.

**Step 2**

20 tert-Butyl 3-(N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl)carbamoyl)-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from N-((1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl)-(tert-butoxy) carboxamide (Step 1) (270 mg, 0.58 mmol) according to the procedure used for Example 93, Step 2 using 25 mL HCl satd EtOAc, for the first step, then DIEA (100  $\mu$ L, 0.574 mmol), Boc-L-Tic-OH (82 mg, 0.296 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (101 mg, 0.340 mmol), and HOAT

25

30

WO 03/009850

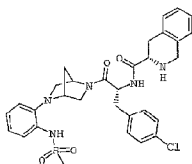
PCT/US02/23926

- 208 -

(50 mg, 0.367 mmol) for the second step (139 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 618 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 616 (M-H). Calc'd for  $C_{34}H_{40}ClN_5O_4$ : 618.17.

**Step 3**

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl]ethyl]carbamoyl) (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 2) (140 mg, 0.230 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The crude was purified by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the desired product (20 mg) as a TFA salt. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 518 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 516 (M-H). Calc'd for  $C_{29}H_{32}ClN_5O_2$ : 517.22.

**Example 96**

20

*N*-[(1*R*)-2-(2,5-Diaza-5-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)((3*S*)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide

25

**Step 1**

2,5-Diaza-2-(2-nitrophenyl)-5-benzylbicyclo[2.2.1]heptane was prepared according to the procedure for Preparation Ia

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 209 -

using, 2-fluoronitrobenzene (860  $\mu$ L, 8.2 mmol), DIEA (5.3 mL, 30 mmol), and (1*S*, 4*S*)-2-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane dihydrobromide (3.0 g, 8.6 mmol) (Aldrich) and DMF (100 mL). The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2:1 hexane:EtOAc) to yield 685 mg. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 310 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 308 (M-H). Calc'd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 309.36.

**Step 2**

10 2-[2,5-Diaza-5-benzylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-phenylamine was prepared according to the procedure for Preparation II using 2,5-diaza-2-(2-nitrophenyl)-5-benzylbicyclo[2.2.1]heptane (Step 1) (690 mg, 2.2 mmol) and SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2.2 g, 9.8 mmol). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 280 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 278 (M-H). Calc'd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>: 279.38.

**Step 3**

20 {2-[2,5-Diaza-5-benzylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]phenyl}-(methylsulfonyl)amine was prepared from 2-[2,5-diaza-5-benzylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]phenylamine (Step 2) (690 mg, 2.5 mmol) according to the procedure for Preparation III using methanesulfonyl chloride (190  $\mu$ L, 2.46 mmol) and pyridine (220  $\mu$ L, 2.72 mmol). The crude mix was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired sulfonamide (533 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 358 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 356 (M-H). Calc'd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 357.47.

**Step 4**

30 [2-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-(methylsulfonyl)amine (180 mg) was prepared according to the procedure for Preparation IV using {2-[2,5-diaza-5-benzylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]phenyl}-(methylsulfonyl)amine

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 210 -

(Step 3) (530 mg, 1.5 mmol), 10% Pd/C (450 mg) and  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  (520 mg, 8.30 mmol). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 268 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 266 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 267.10.

5

**Step 5**

N-[(1R)-2-(2,5-Diaza-5-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl](tert-butoxy)carboxamide was prepared according to the procedure for Preparation XIX using [2 (2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl] (methylsulfonyl)amine (Step 4) (176 mg, 0.658 mmol), p-Cl-D-Phe-OH (210 mg, 0.700 mmol), 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (551 mg, 1.181 mmol) and HOAT (92 mg, 0.676 mmol). The crude was concentrated in vacuo to yield 369 mg, and used as is in the next step. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 549 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 547 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 549.08.

20 **Step 6**

N-[(1R)-2-(2,5-Diaza-5-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl](tert-butoxy)carboxamide (Step 5) (369 mg, 0.672 mmol) was treated with satd HCl in EtOAc as described in Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  soln. The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. Using this material, tert-butyl 3-(N-[(1R)-2-(2,5-diaza-5-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl)(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for Preparation XIX from Doc-L-Tic-OH (194 mg, 0.699 mmol), HOAT (94 mg, 0.691 mmol), 1-(3-

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

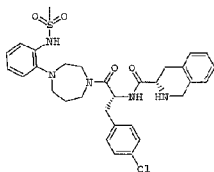
- 211 -

dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (415 mg, 1.396 mmol) and DMF (5 mL). The crude was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired compound (250 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 708 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 706 (M-H). Calc'd for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 708.27.

**Step 7**

*N*-[(1*R*)-2-(2,5-Diaza-5-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl} (3*S*)-3-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl)carboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-{*N*-[(1*R*)-2-(2,5-diaza-5-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl} carbamoyl} (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate (Step 6) (250 mg, 0.35 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The crude was purified by preparative HPLC (TFA buffer) to afford the desired product as the TFA salt (50 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 608 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 606 (M-H). Calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 607.20. Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S·1.5C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 51.23; H, 4.74; N, 8.78; Cl, 4.45; Found C, 50.96; H, 4.56; N, 8.57; Cl, 4.46.

25

**Example 97**

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 212 -

*N*-[({1*R*}-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl))-2-  
oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide

# 5 Step 1

To a 500 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirring was added homopiperazine (8.315 g, 83 mmol) (Aldrich) and DMF (200 mL). This solution was heated in a 45°C oil bath and 2-fluoronitrobenzene (1.8 mL, 17 mmol) was added over 5 min. The reaction was stirred for 16 h, diluted with 400 mL EtOAc and washed with 1N NaOH (2 x 300 mL). The organic layer was concentrated in vacuo to afford 1-(2-nitrophenyl)-1,4-diaza-perhydroepine (3.8 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 222 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 220 (M-H). Calc'd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 221.26.

# Step 2

1-(2-Nitrophenyl)-1,4-diazaperhydroepine (Step 1) (1.7 g, 7.8 mmol) was treated according to the procedure for Preparation XIX using p-Cl-D-Phe-OH (2.4 g, 7.8 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (4.02 g, 16.2 mmol), HOAT (1.09 g, 7.99 mmol), and DMF (50 mL) to yield *N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)(1,4-diaza-perhydroepinyl))-2-oxoethyl](tert-butoxy)-carboxamide. MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 503 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 501 (M-H). Calc'd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 502.99.

# Step 3

*N*-[({1*R*}-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl))-2-oxoethyl(tert-butoxy)carboxamide (Step 2) (1.37 g, 2.72 mmol) was treated with EtOAc satd with HCl as described in Preparation XVI. The resulting crude material was diluted with EtOAc and washed with satd NaHCO<sub>3</sub>.



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 213 -

soln. The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. Using this material, *tert*-butyl 3-(*N*-({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl)]-2-

5 oxoethyl)carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for Preparation XIX using Boc-L-Tic-OH (790 mg, 2.85 mmol), HOAT (385 mg, 2.83 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (1.695 g, 5.70 mmol). The  
10 crude material was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2:1 Hexane:EtOAc) to afford the desired material (1.2 g). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 662 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 660 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_6$ : 662.17.

15 **Step 4**

*tert*-Butyl 3-(*N*-({1*R*}-2-[4-(2-aminophenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl)]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl)]-2-oxoethyl)carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 3) (1.2 g, 1.8 mmol) and  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.6 g, 7.2 mmol), according to the  
20 procedure for Preparation 11. The crude was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford the desired material (590 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 632 (M+H), (ESI, neg. ion) *m/z*: 630 (M-H). Calc'd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_4$ : 632.19.

30 **Step 5**

*tert*-Butyl 3-(*N*-[({1*R*}-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-(2-{(methylsulfonyl)amino}phenyl)(1,4-diaza-perhydroepinyl))-2-oxoethyl)carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate was prepared according to the procedure for

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 214 -

Preparation IIII using *tert*-butyl 3-(*N*-[(1*R*)-2-[4-(2-aminophenyl)(1,4-diazaperhydroepinyl)]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (Step 4) (390 mg, 0.61 mmol), methanesulfonyl chloride (52  $\mu$ l, 0.67 mmol) and pyridine (60  $\mu$ l, 0.74 mmol). The crude was isolated (400 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 710 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 708 (M-H). Calc'd For  $C_{36}H_{44}ClN_5O_6$ : 710.28.

10

**Step 6**

*N*-[(1*R*)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methanesulfonyl)amino]phenyl}(1,4-diaza-perhydroepinyl))-2-oxoethyl]((3*S*)-(3-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl))carboxamide was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methanesulfonyl)amino]phenyl}(1,4-diaza-perhydro-epinyl))-2-oxoethyl]carbamoyl)(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-2-carboxylate (Step 5) (400 mg, 0.56 mmol) according to the procedure for Preparation XVI. The crude product was purified by preparative HPLC to yield the desired material as the acetate salt (7 mg). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 610 (M+H), (ESI, neg. ion)  $m/z$ : 608 (M-H). Calc'd For  $C_{31}H_{36}ClN_5O_4S$ : 609.22.

25

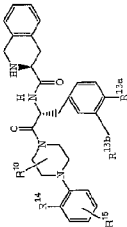
Other compounds included in this invention are set forth in Tables 1-8 below.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

215

Table 1.



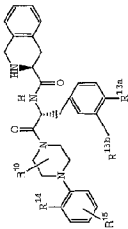
#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
98.	methylethylsulfonylamino	H	H	Cl	H
99.	N-propyl-N-(cyclohexyl)aminomethyl	H	H	Cl	H
100.	N-propyl-N-(cyclohexyl)aminomethyl	H	H	Br	H
101.	N,N-di(cyclohexyl)aminomethyl	H	H	Cl	H
102.	N-(methylethylsulfonyl)-N-(aminoethyl)amino	H	H	Cl	Cl
103.	methylethylsulfonylamino	H	3-cyclohexylcarbamoyl	Cl	H
104.	2-pyridylcarbamoylamino	H	H	Cl	H
105.	benzylaminocarbonyl	H	H	Cl	H
106.					
107.	N-methyl-N-methylcarbamoylamino	H	H	Cl	H
108.	N-propyl-N-methylsulfonylamino	H	H	Cl	H

WO 03/009850

PCT/US02/23926

216

Table 1. cont.

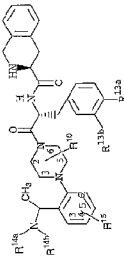


#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
109	methanesulfonylamino	H	3-NH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC=OCH <sub>2</sub> -	Cl	H
110	N-(CycCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )aminomethyl	H	H	Cl	H
111	N-(CycCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	H	Cl	H
112	N-(phenylpropyl)-N-(MeSO <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H
113	methanesulfonylamino	4-CF <sub>3</sub>	H	Cl	H
114	methanecarbonyl	H	H	Cl	H
115	CH <sub>3</sub> C=ONH	H	H	Cl	H
116	MeSO <sub>2</sub> NH-	H	3-phenyl (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC=OCH <sub>2</sub> -	Cl	H
117	methoxy	H	H	Cl	H
118	amino	H	H	Cl	H

1  
216  
1

#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
119.	cyclopropylmethyl	methyl	H	H	Cl	H
120.	cyclopropylmethyl	H	H	H	Cl	H
121.	methylcarbonyl	methyl	H	H	Cl	H
122.	isobutyl	methyl	H	H	Cl	H
123.	propyl	methyl	H	H	Cl	H
124.	methylsulfonyl	methyl	H	H	Cl	H
125.	ethyl	methyl	H	H	Cl	H
126.	ethoxycarbonylcyclopropylmethyl	methyl	H	H	Cl	H
127.	isopentyl	methyl	H	H	Cl	H
128.	4-methylcarbonylaminobenzyl	methyl	H	H	Cl	H
129.	methyl	H	4-Br	H	Cl	H
130.	methyl	methyl	H	H	Cl	H

Table 2. cont

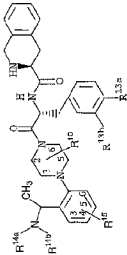


5

#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17a</sup>	R <sup>17b</sup>
131.	3-thienylmethyl	methyl	H	H	H	H
132.	benzyl	methyl	H	H	H	H
133.	2-methoxybenzyl	methyl	H	H	H	H
134.	methyl	H	H	H	H	H
135.	4-pyridylmethyl	methyl	H	H	H	H
136.	2-pyrrolidinylmethyl	methyl	H	H	H	H
137.	3-methoxybenzyl	methyl	H	H	H	H
138.	benzyl	methyl	H	H	H	H
139.	aminoethyl	methyl	H	H	H	H
140.	4-methoxybenzyl	methyl	H	H	H	H
141.	cyclohexylmethyl	methyl	H	H	H	H
142.	2-aminopropyl	methyl	H	H	H	H

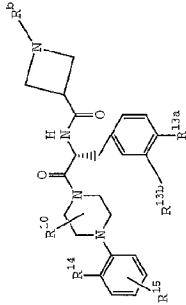
- 218 -

Table 2. cont



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>
143.	methylamino	methyl	H	H	Cl	H
144.	3-cyanobenzyl	methyl	H	H	Cl	H
145.	isopropyl	methyl	H	H	Cl	H
146.	CypCH <sub>2</sub> -	methylcarbonyl	H	H	Cl	H
147.	methylcarbonyl	methyl	H	H	Cl	H

Table 3.

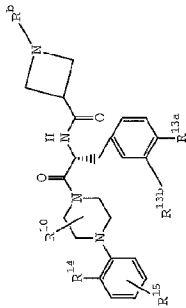


- 220 -

#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
148.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	isobutyl
149.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
150.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> cyp
151.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	butyl
152.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	pentyl
153.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> chl
154.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	ethyl
155.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	methyl
156.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )amino	H	H	Cl	H	isopropyl

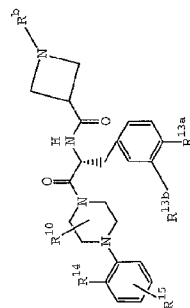


Table 3. cont.



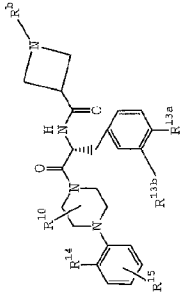
#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
157.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Cl	H	benzyl
158.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ) amino	H	H	Cl	H	H
159.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino-	H	H	Cl	H	propyl
160.	1,2,3-triazol-2-yl-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
161.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	Boc
162.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
163.	1-imidazolylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
164.	1-tetrazolylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
165.	2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl	H	H	Cl	H	H
166.	2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl	H	H	Cl	H	H
167.	2-oxo-pyrrolidin-5-ylmethyl	H	H	Cl	H	isopropyl
168.	2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl	H	H	Cl	H	ethyl

Table 3. cont.



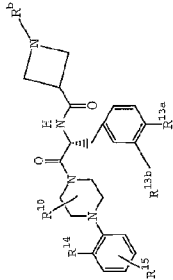
#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
169.	2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
5 170.	2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
171.	8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl	H	H	Cl	H	H
172.	8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl	H	H	Cl	H	isopropyl
173.	8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl	H	H	Cl	H	ethyl
174.	8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl	H	H	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
10 175.	8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
176.	phenoxymethyl	H	H	Cl	H	H
177.	1-methylpiperazin-4-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
178.	2,6-dimethylpiperdin-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
179.	3-pyridyloxymethyl	H	H	Cl	H	H
15 180.	1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	isopropyl

Table 3. cont.



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
181.	1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
182.	1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	CycCH <sub>2</sub> -
183.	1,2,4-triazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
184.	pyridyl-2-one-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
185.	1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	isobutyl
186.	4-morpholinoCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
187.	2-CH <sub>3</sub> -imidazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
188.		H	H	Cl	H	H
189.	2-propylimidazol-1-yl-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
190.	1-piperidylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H

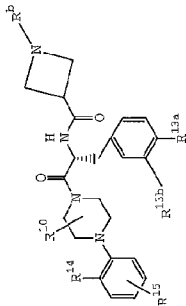
Table 3. cont.



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
5	191. 1-pyrrolidinyl-CH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
	192. N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	H	Cl	H	H
	193. 2-isopropylimidazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	H
	194. 1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
	195.	H	H	Cl	H	H
10	196.	H	H	Cl	H	H
	197. 1,2,3-triazol-2-ylCH <sub>2</sub> -	H	H	Cl	H	chxl

225

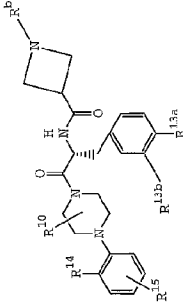
Table 3. cont.



#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
188.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	E	Cl	H	cycloheptyl
199.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	E	Cl	H	morpholino
200.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	E	Cl	H	2-(ethyl)butyl
201.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	E	Cl	H	chxl
202.	L-pyrazolyl-CH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	CypCH <sub>2</sub> -
203.	L-pyrazolyl-CH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	ethyl
204.	1-pyrazolyl-CH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	H
205.	1-pyrazolyl-CH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	isopropyl
206.	1,2,3-triazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	isopropyl
207.	N-propyl-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminoCH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	isobutyl
208.	N-propyl-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminoCH <sub>2</sub> -	H	E	Cl	H	ethyl
209.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

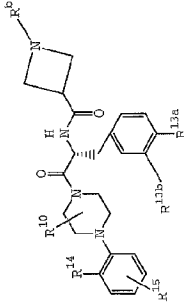
226

Table 3. cont.

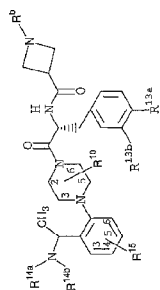


#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
210.	-, 2,3-triazol-1-ylCH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	isobutyl
5 211.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	isobutyl
212.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
213.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> cyp
214.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	butyl
215.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	pentyl
10 216.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	-CH <sub>2</sub> chl
217.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	ethyl
218.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	methyl
219.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	isopropyl
220.	N-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino	H	H	Br	H	H
15 221.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> ) amino-	H	H	Cl	H	cyclopentyl

Table 3. cont.



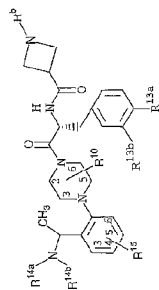
#	R <sup>14</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
222.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )amino-	H	F	Cl	H	2-butyl
223.	1,2,3-triazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	F	Cl	H	ethyl
224.	1,2,3-triazol-1-ylCH <sub>2</sub> -	H	F	Cl	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
225.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub> -	H	H	Br	H	Boc
226.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub> -	H	H	Br	H	H
227.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminoCH <sub>2</sub> -	H	4-F	Cl	H	H



5	#	R <sup>14a</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
10	228.	cyclopropylmethyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	229.	cyclopropylmethyl	H	H	H	Cl	H	H
	230.	methylcarbonyl	H	methyl	H	Cl	H	Cy <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
	231.	isobutyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	232.	propyl	H	methyl	H	Cl	H	H
15	233.	methylsulfonyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	234.	ethyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	235.	ethoxycarbonylcyclopropylmethyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	236.	isopentyl	H	methyl	H	Cl	H	H
	237.	4-methylcarbonylaminobenzyl	H	methyl	H	Cl	H	H
20	238.	methyl	H	H	H	Cl	H	H
	239.	methylcarbonyl	H	4-Br	H	Cl	H	isobutyl

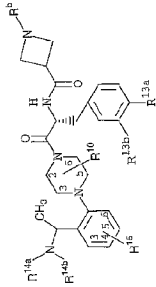


Table 4. cont.



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>b</sup>
240.	methylcarbonyl	methyl	H	H	Cl	H	ethyl
241.	methylcarbonyl	methyl	H	H	Cl	H	F
242.	methylcarbonyl	methyl	H	H	Cl	H	isopropyl
243.	cyclohexylmethyl	methyl	H	H	Cl	H	F
244.	methyl	methyl	H	H	Cl	H	H

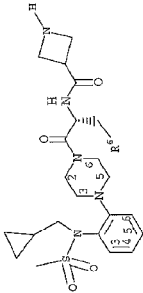
Table 4. cont



#	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>13a</sup>	R <sup>13b</sup>	R <sup>13c</sup>
245.	3-thienylmethyl	methyl	H	H	Cl	H	H
246.	benzyloxyethyl	methyl	H	H	Cl	H	H
247.	2-methoxybenzyl	methyl	H	H	Cl	H	H
248.	methyl	H	H	H	Cl	H	H
249.	4-pyridylmethyl	methyl	H	H	Cl	H	H
250.	2-pyrrolidinylmethyl	methyl	H	H	Cl	H	H
251.	3-methoxybenzyl	methyl	H	H	Cl	H	H
252.	benzyl	methyl	H	H	Cl	H	H
253.	aminoethyl	methyl	H	H	Cl	H	H
254.	4-methoxybenzyl	methyl	H	H	Cl	H	H

231

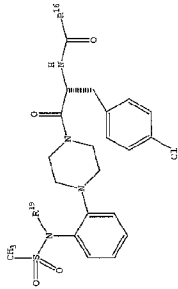
Table 5.



5	#	R <sup>6</sup>
	255.	4-bromophenyl
	256.	2-naphthyl
	257.	1,4-biphenyl
	258.	1-naphthyl
10	259.	3,4-dichlorophenyl
	260.	4-methoxyphenyl
	261.	4-iodophenyl
	262.	3-chlorophenyl
	263.	4-trifluoromethylphenyl
15	264.	3-pyridyl

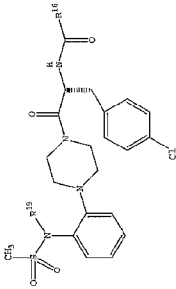
232

Table 6



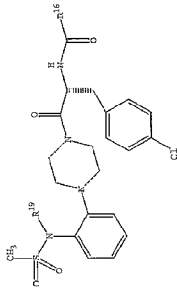
#	R <sup>13</sup>	R <sup>16</sup>
265.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-quinolyl
5 266.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(benzyloxy)phenyl
267.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
268.	-CH <sub>2</sub> cyp	3,4-dimethoxyphenyl
269.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(phenoxy)phenyl
270.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
10 271.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-piperidyl
272.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-fluorophenyl
273.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(1-pyrrolyl)phenyl
274.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-methoxyindol-2-yl
15 275.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-quinolyl

Table 6 cont.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
276.	-CH <sub>3</sub> cyp	3-cyanophenyl
5 277.	-CH <sub>3</sub> cyp	4-(1-isobutyl)piperidyl
278.	-CH <sub>3</sub> cyp	4-(1-ethyl)piperidyl
279.	propyl	3-fluorophenyl-CH <sub>2</sub> -
280.	-CH <sub>3</sub> cyp	3-methoxyphenyl
281.	propyl	2-CF <sub>3</sub> -phenyl-CH <sub>2</sub> -
10 282.	-CH <sub>3</sub> cyp	2-methylthiophenyl
283.	-CH <sub>3</sub> cyp	-CH(CH <sub>3</sub> )phenyl
284.	-CH <sub>3</sub> cyp	3,4-dimethoxyphenyl-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
285.	-CH <sub>3</sub> cyp	3-fluorophenyl
286.	-CH <sub>3</sub> cyp	4-pyridyl-
15		

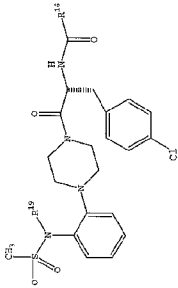
Table 6 cont.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
287.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-(1-methyl)piperidyl
288.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-(aminomethyl)phenyl
289.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-methylthio pyrid-3-yl
290.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-aminochxl
291.	-CH <sub>2</sub> cyp	(1-phenyl)aminomethyl
292.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-tetrahydrofuranyl
293.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-thienyl
294.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-indolyl
295.	-CH <sub>2</sub> cyp	cyclohexyl
296.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-aminoethyl
297.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-piperidyl

235

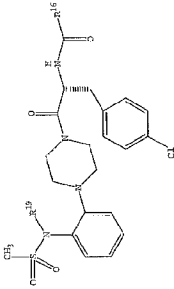
Table 6 cont.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
298.	-CH <sub>2</sub> cyp	phenyl
299.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-chlorophenyl
300.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(4-pyridyl)oxazoly1
301.	propyl	3-fluorophenyl
302.	propyl	2-fluorophenyl
303.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-naphthyl
304.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-indolyl
305.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-pyridyl
306.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-isquinolyl
307.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-methylcyclopropyl
308.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-chlorophenyl

15

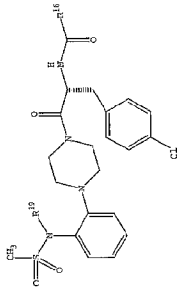
Table 6 cont.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
309.	-CH <sub>2</sub> cyp	phenyl(1-amino)ethyl
310.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)
311.	-CH <sub>2</sub> cyp	phenyl-HC=C(CH <sub>3</sub> )-
312.	-CH <sub>2</sub> cyp	isopropyl
313.	-CH <sub>2</sub> cyp	phenyl-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
314.	-CH <sub>2</sub> cyp	phenyl(1-hydroxy)ethyl
315.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-indoylethyl
316.	propyl	2-fluorophenylethyl
317.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-phenoxypropyl
318.	-CH <sub>2</sub> cyp	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
319.	propyl	1-(4-fluorophenyl)

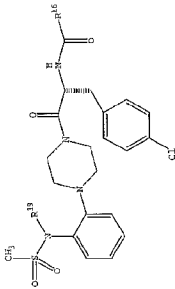


Table 6 cont.



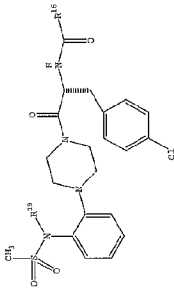
#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
320.	H	4-aminoethyl
5	-CH <sub>2</sub> cyp	2-benzothienyl
321.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(1-methylindolyl)
322.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-(4-chloro-1,3-dimethyl)pyridylpyrazolyl
323.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-indanylCH <sub>2</sub> -
324.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-aminocyclopentyl-
325.	H	5-indolyl
10	H	phenyl(1-methylamino)ethyl
326.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-indolylCH <sub>2</sub> -
327.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-(7-pyridyl)oxazolyl
328.	-CH <sub>2</sub> cyp	
329.	-CH <sub>2</sub> cyp	

Table 6 cont.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
330.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-benzoxazolyl
331.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-methoxyphenyl
332.	-CH <sub>2</sub> cyp	3-(phenoxy)phenyl
333.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-benzofuran
334.	H	3-pyridyl-ethyl
335.	H	1-methyl-5-pyridyl-2-oxo-pyrrolidin-4-yl
336.	-CH <sub>2</sub> cyp	4-dimethylaminophenyl-CH <sub>2</sub> -
337.	propyl	(2,5-di-trifluoromethylphenyl)ethyl
338.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-methyl-3-indolyl
339.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-(benzylamino)ethyl
340.	H	2-(4-pyridyloxazolyl)

Table 6 cont.



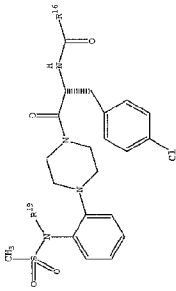
#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
5		
341.	H	2-quinolyl
342.	propyl	4-piperidyl
343.	CypCH <sub>2</sub> -	4-ethoxycarbonylpiperid-1-yl
344.	CypCH <sub>2</sub> -	1-piperazinyl
345.	CypCH <sub>2</sub> -	4-Boc-piperid-1-yl
10		
346.	propyl	3-CF <sub>3</sub> -phenyl
347.	propyl	4-CF <sub>3</sub> -phenyl
348.	CypCH <sub>2</sub> -	3-CF <sub>3</sub> -phenyl
349.	CypCH <sub>2</sub> -	4-CF <sub>3</sub> -phenyl
350.	propyl	4-fluorophenyl
15		
351.	propyl	2-naphthyl

WO 03/009850

PCT/US02/23926

240

Table 6 cont.



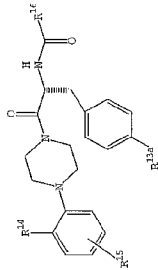
#	R <sup>19</sup>	R <sup>16</sup>
352.	propyl	phenyl
353.	propyl	3-pyridyl
354.	propyl	4-pyridyl
355.	CypCH <sub>2</sub> -	4-pyridyl
356.	CypCH <sub>2</sub> -	

5

10

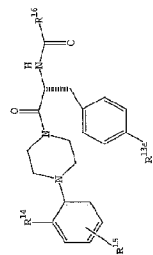
241

Table 7.



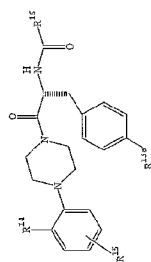
#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17a</sup>
357.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) amino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
358.	1-(N,N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> amino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
359.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-propylamino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
360.	(N,N-(CypCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> amino) CH <sub>2</sub> -	H	6-quinolyl	Cl
361.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-propylaminomethyl	H	6-quinolyl	Cl
362.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-ethylaminomethyl	H	6-quinolyl	Cl
363.	N,N-(propyl) <sub>2</sub> aminomethyl	H	6-quinolyl	Cl
364.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-butylamino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
365.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-isopentylamino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
366.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) amino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
367.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-(CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ) amino) ethyl	H	6-quinolyl	Cl
368.	N-(CypCH <sub>2</sub> ) -N-(MeSO <sub>2</sub> ) aminomethyl-	H	6-quinolyl	Cl

Table 7. cont.



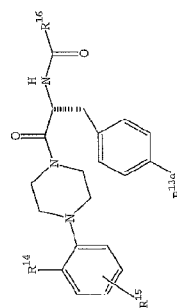
#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>
369.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(3-thienylmethyl)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
370.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(CH <sub>3</sub> C=O)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
371.	1-hydroxyethyl	H	6-quinolyl	Cl
372.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-isobutylamino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
373.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(phenylethyl)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
374.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(MeSO <sub>2</sub> )aminomethyl	H	6-quinolyl	Cl
375.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(pentyl)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
376.	N,N-di(isobutyl)aminomethyl	H	6-quinolyl	Cl
377.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(2-ethylbutyl)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
378.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-(3-methylphenyl)amino)ethyl	H	6-quinolyl	Cl
379.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	3-isquinolyl	Cl
380.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )amino)ethyl	H	3-isquinolyl	Cl

Table 7. cont.



#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
5				
381.	N-(MeSO <sub>2</sub> )-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	4-piperidyl	Cl
382.	N-propyl-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	piperid-1-ylethyl	Cl
383.	1,2,3-triazol-1-yl-methyl	H	1-ethylpiperid-4-yl	Cl
384.	N-propyl-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	1-isobutylpiperid-4-yl	Cl
385.	N-isopropyl-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	1-ethylpiperid-4-yl	Cl
10				
386.	N-ethyl-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	1-ethylpiperid-4-yl	Cl
387.	N-cyclopentyl-N-(CypCH <sub>2</sub> ) aminomethyl	H	1-ethylpiperid-4-yl	Cl
388.	1,2,3-triazol-1-ylmethyl	H	1-isopropylpiperid-4-yl	Cl
389.	1,2,3-triazol-1-ylmethyl	H	1-(CypCH <sub>2</sub> )piperid-4-yl	Cl
390.	1,2,3-triazol-1-ylmethyl	H	1-isobutylpiperid-4-yl	Cl
15				
391.	1,2,3-triazol-1-ylmethyl	H	1-[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> ]piperid-4-yl	Cl

Table 7. cont.

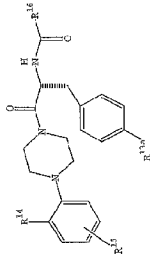


#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>13a</sup>
392.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	6-quinolyl	Br
393.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	3-quinolyl	Br
394.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	4-piperidyl	Br
395.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	1-ethylpiperid-4-yl	Br
396.	N-propyl-N-(CypCH <sub>2</sub> )aminomethyl	H	1-isobutylpiperid-4-yl	Br
397.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	1-isopropylpiperid-4-yl	Br
398.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	1-(CypCH <sub>2</sub> )piperid-4-yl	Br
399.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	1-isobutylpiperid-4-yl	Br
400.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	1-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH]piperid-4-yl	Br
401.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	piperid-1-ylethyl	Br
402.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	H	ethylaminomethyl	Br
403.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )amino)ethyl	H	2-quinolyl	Cl
404.	1-(N-(CypCH <sub>2</sub> )amino)ethyl	H	4-piperidyl	Cl



245

Table 7. cont.

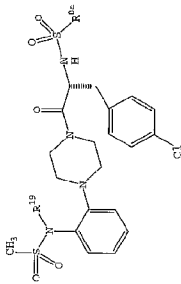


#	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17a</sup>
405.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	piperid-1-ylethyl	Cl
406.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	N-methylaminoethyl	Cl
407.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	N,N-di(ethyl)aminoethyl	Cl
408.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	N-ethylaminoethyl	Cl
409.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	6-quinolyl	Cl
410.	N-(CypCH <sub>2</sub> )-N-propylaminomethyl	F	3-quinolyl	Cl

- 245 -

246

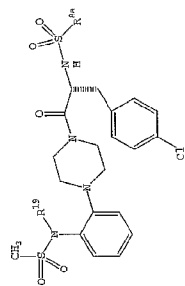
Table 8.



#	R <sup>19</sup>	R <sup>20</sup>
411.	-CH <sub>2</sub> cyp	 phenyl benzyl 1-methylimidazol-4-yl 3,5-dimethylisoxazol-4-yl 2-methoxycarbonylthien-3-yl 4-fluorophenyl 4-methylcarbonylamino-phenyl 2-(phenylcarbonylamino-methyl)thien-5-yl
412.	-CH <sub>2</sub> cyp	
413.	-CH <sub>2</sub> cyp	
414.	-CH <sub>2</sub> cyp	
415.	-CH <sub>2</sub> cyp	
416.	-CH <sub>2</sub> cyp	10
417.	-CH <sub>2</sub> cyp	
418.	-CH <sub>2</sub> cyp	
419.	-CH <sub>2</sub> cyp	

247

Table 8. cont

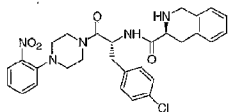


#	R <sup>1,9</sup>	R <sup>8a</sup>
420.	-CH <sub>2</sub> cyp	1-naphthyl
421.	-CH <sub>2</sub> cyp	5-quinolyl
422.	-CH <sub>2</sub> cyp	2-((trifluoromethyl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 248 -

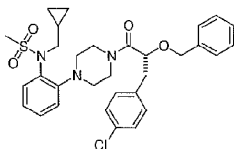
**Example 423**

5 **N-((1R)-1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl)((3S)-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)carboxamide hydrochloride**

The titled compound was prepared from *tert*-butyl 3-(*N*-  
 10 {[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-nitrophenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]carbamoyl} (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate (120 mg, 0.18 mmol, Preparation VIII) by treatment with 5 mL of a satd soln of HCl in EtOAc. This was purified by preparative HPLC (TFA  
 15 buffer) to give the title compound as white solid (65 mg). MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 548 (M+H). Calc'd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 547.20.

**Example 424**

20



25 **(2S)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)aminophenyl]-piperazinyl}-2-(phenylmethoxy)propan-1-onyl**

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 249 -

**Step 1**

To a 250-mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was added *N*-Boc-*p*-Cl-D-Phe-OH (PepTech Corp.) (5.0 g, 25 mmol) followed by 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL). The heterogeneous solution was heated to dissolve the amino acid. Upon cooling the amino acid formed a white flocculent precipitate. The solution was cooled to 0°C and water was added until efficient stirring was restored (ca. 25-50 mL). To the solution was added NaNO<sub>2</sub> (2.6 g in 10 mL H<sub>2</sub>O, 38 mmol) over 2.5 h utilizing a syringe pump. Once the addition was complete the ice bath was allowed to melt on its own and warm to room temp. After stirring for 24 h the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (200 mL) and saturated with (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 200 mL), and the combined extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated onto silica gel. Purification by chromatography (0.5% to 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded (2*S*)-3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxypropanoic acid as a white solid (1.8 g). MS (ESI, neg. ion) *m/z* 199 (M-1). Calc'd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>3</sub>: 199.04.

**Step 2**

To a 250-mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was added *tert*-butyl 4-(2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)aminophenyl]-piperazinecarboxylate (Example 58, Step 1) (7.8 g, 19 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). To this solution at RT was added TFA (33 mL). This was stirred for 1 h and concentrated on a rotary evaporator. The residue was taken up in 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and stirred for 0.5 h. It was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined extracts were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to afford *N*-(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)-2-piperazinyloxybenzylamine (5.9 g). This was used without

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 250 -

further purification. MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  310 (M+1).  
Calc'd for  $C_{15}H_{23}N_3O_2S$ : 309.15.

**Step 3**

- 5 To a 250-mL round bottomed-flask equipped with a magnetic stir bar and containing a solution of N-(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)(2-piperazinyl-phenyl)amine (Step 2) (1.8 g, 5.8 mmol) and (2S)-3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxypropanoic acid (Step 1) (1.2 g, 5.8
- 10 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (30 mL) and DMF (30 mL) at RT was added HONT (Aldrich) (0.87 g, 6.4 mmol) followed by EDC (Aldrich) (1.3 g, 7.0 mmol). This was stirred for 18 h and diluted with  $CH_2Cl_2$  (300 mL). The mixture was washed with  $H_2O$  (3 x 100 mL), aq.  $NaHCO_3$  (1 x 100 mL) and brine (1 x 100 mL). It was
- 15 dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated onto silica gel. Purification by chromatography (40 to 55% EtOAc/hexanes) afforded (2S)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)amino]-phenyl)-piperazinyl)-2-hydroxypropan-1-one as a slightly yellow oil
- 20 (1.8 g). Analytically pure material was obtained by reverse phase preparative scale chromatography (Column: MetaChem Polaris  $C_{18}$ -A 5 micron, flow: 20 mL/min, gradient: 5 to 100%  $CH_3CN$  (0.1% TFA) /  $H_2O$  (0.1% TFA). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  492 (M+1). Calc'd for  $C_{24}H_{30}ClN_3O_4S$ : 491.16.
- 25

**Step 4**

- To a 15-mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar and containing (2S)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)amino]phenyl)-piperazinyl)-2-hydroxy-propan-1-one (Step 3) (0.075 g, 0.15
- 30 mmol) in 2 mL THF at RT was added NaH (Aldrich) (0.007 g of 60% dispersion in oil, 0.17 mmol). Gas evolution was observed and after 5 min benzyl bromide (Aldrich) (20 mL, 0.17 mmol) was added. After stirring for 18 h, the mixture

WO 03/009850

PCT/US02/23926

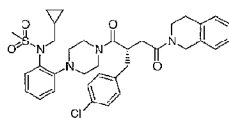
- 251 -

was quenched with aq.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined ether extracts were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated onto silica gel.

Purification by chromatography (30-55%  $\text{EtOAc}$ /hexanes)

- 5 afforded (2S)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-  
[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)amino]-  
phenyl)piperazinyl)-2-(phenyl-methoxy)propan-1-one as a  
colorless oil (0.055 g). MS (ESI<sup>+</sup>, pos. ion)  $m/z$  582 (M+1).  
Calc'd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 581.21.

10

**Example 425**

- 15 (2S)-2-[(4-Chlorophenyl)methyl]-1-(4-{2-  
[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)amino]phenyl}-  
piperazinyl)-4-(2-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)butane-1,4-  
dione

**Step 1**

- 20 To a solution of 3-phenylpropanoic acid (5.5g, 27 mmol) in  
anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL, Aldrich) was added oxalyl chloride  
(5 mL, Aldrich), followed by 3 drops of DMF. The reaction  
mixture was stirred at RT for 2 h, then the solvent was  
removed *in vacuo*. The residue was re-dissolved in anhydrous  
25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and concentrated again. The product, 3-(4-  
chlorophenyl)propanoyl chloride, was dissolved in anhydrous  
THF (Aldrich) and cooled to  $-78^\circ\text{C}$  in a dry ice bath for the  
next step.

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 252 -

**Step 2**

To a solution of (4R)-(phenylmethyl)-2-oxazolidone (5.5 g, 30 mmol) and 5 mg of triphenylmethane (indicator) in 200 mL of anhydrous THF at -40°C under N<sub>2</sub>, was added n-butyllithium (2.5 M in hexane, 30 mmol, Aldrich) until an orange color persisted. The resulting solution was then cooled to -78°C, and the THF solution of 3-phenyl-propanoyl chloride (Step 1) was added. The reaction was stirred at -78°C for 1 h. After warming to 0°C, the reaction mixture was poured onto 50 mL of satd. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with 100 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The product was purified by a silica gel column chromatography (EtOAc) to afford (4R)-3-[3-(4-chlorophenyl)propanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one as a white solid (7.5 g). MS (ESI, pos. ion) m/z: 344.0 (M+1). Calc'd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>3</sub>: 343.10.

**Step 3**

To a solution of (4R)-3-[3-(4-chlorophenyl)propanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (Step 2) (3.0 g, 8.72 mmol) in anhydrous THF (100 mL, Aldrich) at -78°C was added a THF solution of NaHMDS (13.1 mL, 1M, Aldrich). The solution was stirred at -78°C for 30 min then at -20°C for 30 min. The solution was cooled to -78°C again and t-butyl bromoacetate (1.93 mL, 13.1 mol) was added to the reaction mixture via a syringe. The reaction was stirred at -78°C for 2 h. After warming to RT, the reaction mixture was poured onto 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL). The desired compound was extracted with 100 mL of EtOAc and the organic phase was washed with 50 mL of brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The compound was further purified with silica gel column chromatography (20% to 50% EtOAc in hexane) to provide tert-butyl 4-[(4R)-2-oxo-4-benzyl(1,3-oxazolidin-3-yl)](3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-oxobutanoate as a light yellow



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 253 -

solid (3.5 g). MS (ESI, pos. ion) m/z: 458.0 (M+1). Calc'd for  $C_{28}H_{28}ClNO_5$ : 457.17.

**Step 4**

- 5 To a solution of tert-butyl 4-[(4R)-2-oxo-4-benzyl-(1,3-oxazolidin-3-yl)](3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-oxobutanoate (Step 3) (0.3 g, 0.656 mmol) in 10 mL of THF was added 0.1 mL of  $H_2O_2$  (35%) and 33 mg of LiOH-H<sub>2</sub>O (0.787 mmol). The reaction was stirred at RT for 3 h and extracted with 30 mL of Et<sub>2</sub>O. The aqueous solution was acidified with 2N HCl to pH ~ 2 and extracted with 50 mL of EtOAc. These EtOAc extractions were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. (2S)-3-[(tert-Butyl)-oxycarbonyl]-2-[(4-chlorophenyl)methyl] propanoic acid was obtained as light yellow oil (0.15 g) and was used in the next step without further purification. MS (ESI, pos. ion) m/z: 299.0 (M+1). Calc'd for  $C_{15}H_{15}ClO_4$ : 298.10.
- 10
- 15

**Step 5**

- 20 To a solution of (cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)-(2-piperazinyl-phenyl)amine (HCl salt, 2.3 g, 6.0 mmol), (2S)-3-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-2-[(4-chlorophenyl)-methyl]propanoic acid (1.8 g, 6.02 mmol, Step 4), HOBT (0.81 g, 6.0 mmol, Novabiochem), and TEA (1.67 mL, 12.0 mmol) in 20 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0°C was added EDC (1.73 g, 9.03 mmol, Advanced Chemtech). The reaction was warmed to RT and stirred for 12 h. The reaction was quenched with satd NaHCO<sub>3</sub>, extracted with 80 mL of EtOAc and the organic solution was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The compound was further purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc in hexane) to provide 2.3 g of tert-butyl (3S)-3-[(4-chlorophenyl)-methyl]-4-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)-amino]phenyl}-piperazinyl)-4-oxobutanoate as a white foam.
- 25
- 30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 254 -

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 590.6 (M+1). Calc'd for  $C_{37}H_{49}ClN_3O_5S$ : 589.24. Anal. Calcd for  $C_{39}H_{60}ClN_3O_5S$ : C, 61.05; H, 6.83; N, 7.12; Cl, 6.01. Found: C, 60.91; H, 6.69; N, 7.09; Cl, 6.16.

5

**Step 6**

A solution of *tert*-butyl (3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)-amino]phenyl}piperazinyl)-4-oxobutanoate (Step 5) (0.16 g, 0.27 mmol) in 10 mL of 50% TFA in  $CH_2Cl_2$  mixture was stirred at RT for 2 h. The volatile solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and concentrated *in vacuo*. (3S)-3-[(4-Chlorophenyl)methyl]-4-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)-amino]phenyl}piperazinyl)-4-oxobutanoic acid was obtained as a light yellow solid (0.14 g). MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 534.4 (M+1). Calc'd for  $C_{26}H_{33}ClN_3O_5S$ : 533.18. Anal. Calcd for  $C_{23}H_{33}ClN_3O_5S \cdot 1.5H_2O$ : C, 55.66; H, 6.29; N, 7.49; Cl, 6.32. Found: C, 55.51; H, 5.85; N, 7.35; Cl, 6.12.

20

**Step 7**

To a solution of (3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)-(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-4-oxobutanoic acid (Step 6) (0.63 g, 0.97 mmol), *tert*-butyl piperazinecarboxylate (0.272 g, 1.46 mmol), HOBT (0.131 g, 0.97 mmol) and TEA (0.135 mL, 0.97 mmol) in 10 mL of  $CH_2Cl_2$  at 0°C was added EDC (0.28 g, 1.46 mmol). The reaction was warmed to RT and stirred for 12 h. The reaction was quenched with satd.  $NaHCO_3$ , and extracted with 50 mL of EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude compound was further purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to afford *tert*-butyl 4-[(3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-(4-{2-

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 255 -

[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]-  
phenyl)piperazinyl]-4-oxobutanoyl]piperazinecarboxylate as a  
white foam (0.3g). MS (ESI, pos. ion) m/z: 702.5 (M+1).  
Calc'd for  $C_{35}H_{48}ClN_5O_6S$ : 701.30. Anal. Calcd for  
5  $C_{35}H_{48}ClN_5O_6S \cdot 0.5H_2O$ : C, 59.10; H, 6.94; N, 9.85; Cl, 4.98.  
Found: C, 59.32; H, 6.94; N, 9.81; Cl, 5.17.

**Step 8**

To a solution of (3S)-3-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-(4-{2-  
10 [(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino] phenyl}-  
piperazinyl)-4-oxobutanoic acid (Step 7) (75 mg, 0.116  
mmol), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.017 mL, 0.14 mmol),  
and TEA (0.064 mL, 0.46 mmol) in 5 mL of  $CH_2Cl_2$  at 0°C was  
added EOP-Cl (44 mg, 0.17 mmol). The reaction was warmed to  
15 RT and stirred for 12 h. The reaction was diluted with 20  
mL of  $CH_2Cl_2$  and washed with satd.  $NaHCO_3$ , followed by brine.  
The organic phase was dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated *in*  
vacuo. The crude product was purified by silica gel column  
chromatography (EtOAc) to afford a white foam (0.3 g, 44%).  
20 Final prep-HPLC purification was performed to provide 20 mg  
of (2S)-2-[(4-chlorophenyl)methyl]-1-(4-{2-  
[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}-  
piperazinyl)-4-(2-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)butane-1,4-  
dione. MS (ESI, pos. ion) m/z: 649.4 (M+1). Calc'd for  
25  $C_{35}H_{48}ClN_5O_6S$ : 648.25. Anal. Calcd for  $C_{35}H_{48}ClN_5O_6S \cdot 0.5H_2O$ : C,  
59.10; H, 6.94; N, 9.85; Cl, 4.98. Found: C, 59.32; H,  
6.94; N, 9.81; Cl, 5.17.

Other compounds included in this invention are set  
forth in Tables 9-13 below.

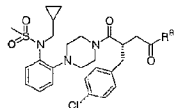
30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

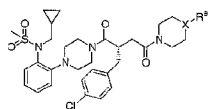
- 256 -

Table 9.



#	R <sup>8</sup>	Formula	MW	MH <sup>+</sup>
426.	tert-butoxy	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	589.24	590.6
427.	OH	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	533.18	534.4
428.	1,2,3,4-tetra-hydroisoquinolin-2-yl	C <sub>25</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	648.25	649.4
429.	2-furylmethyl-amino	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	612.22	613.5

Table 10.



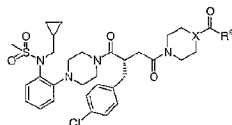
#	R <sup>e</sup>	X	Formula	MW	MH <sup>+</sup>
430.	H	N	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	601.25	602.6
431.	ethyl	N	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	629.28	630.3
432.	propyl	N	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	643.30	644.5
433.	3-methylbutyl	N	C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	671.33	673.4
434.	2-methylpropyl	N	C <sub>34</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	657.31	658.4
435.	cyclopropylmethyl	N	C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	655.30	656.4
436.	H	CH	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	600.25	601.5
437.	pyrrolidinyl	CH	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	669.31	670.7

WO 03/009850

PCT/US02/23926

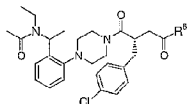
- 257 -

Table 11.



#	R <sup>6</sup>	X	Formula	MW	MH <sup>+</sup>
438.	methyl	N	C <sub>32</sub> F <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	643.26	644.6
439.	<i>tert</i> -butoxy	N	C <sub>35</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	701.30	702.5
440.	phenyl	N	C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	705.28	706.3
441.	ethoxy	N	C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	673.27	674.5
442.	2,2-dimethyl- butyl	N	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O	699.32	700.5
443.	ethyl	C	C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	672.27	673.6

Table 12.



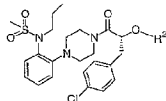
#	R <sup>6</sup>	Formula	MW	MH <sup>+</sup>
444.	1,3-thiazolidinyl	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	570.24	571.2
445.	morpholino	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	568.28	569.2
446.	<i>tert</i> -butyl piperazinecarboxylate	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	667.35	668.5
447.	cyclobutylamino	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	552.29	553.3
448.	azetidiny	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	538.27	539.2
449.	(2-fluorophenyl)methylamino	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	606.28	607.2
450.	2-pyridylmethylamino	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	589.28	590.7
451.	(2-methoxyethyl)methylamino	C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	570.30	571.2

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 258 -

Table 13.



#	R <sup>2</sup>
452.	4-fluorobenzyl
453.	3-fluorobenzyl
454.	4-trifluoromethylbenzyl
455.	3-trifluoromethylbenzyl
456.	2-naphthyl

Although the pharmacological properties of the compounds of Formula I vary with structural change, in general, activity possessed by compounds of Formula I may be demonstrated *in vivo*. The pharmacological properties of the compounds of this invention may be confirmed by a number of pharmacological *in vitro* assays. The exemplified pharmacological assays which follow have been carried out with the compounds according to the invention and their salts.

#### BIOLOGICAL EVALUATION

A number of models exist for the study of obesity (see, e.g., Bray, G. A., 1992, *Prog. Brain Res.* 93: 333-341; and Bray, G.A., 1989, *Amer. J. Clin. Nutr.* 5: 891-902). Animals having mutations which lead to syndromes that include obesity symptoms have also been identified.

Attempts have been made to utilize such animals as models for the study of obesity, and the best studied animal models to date for genetic obesity are mice. For reviews,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 259 -

see, e.g., Friedman, J.M. et al., 1991, *Mamm. Gen.* 1: 130-144; Friedman, J.M. and Liebal, R.L., 1992, *Cell* 69: 217-220.

Assays which demonstrate MCR4/MCR3 agonistic activity of compounds are well known in the art. One particularly useful assay is the BioTrak™ cAMP direct enzyme immunoassay (EIA) system from Amersham Pharmacia Biotech, which quantitates the cAMP response of cells to MC ligands. This system allows the simple quantitation of total cellular cAMP measurement in cells exposed to selective ligands. Briefly summarized: HEK cells stably transfected with the MC-1, MC-3 or MC-4 receptors are plated into 96 well microtiter plates and grown overnight. Cells are dosed with the appropriate MC ligand for 1 hour and then lysed. A fraction of the lysed cell extract is transferred to the assay plate. The ELISA assay is performed according to kit instructions. Each plate contains a series of cAMP standards for calculating a standard curve, as well as a full MC agonist as a positive control for each MC receptor. cAMP activity is calculated as a % of the maximum cAMP activity of the full MC agonist control.

#### Penile erection test in the rat

Method that can be used includes a modified version of that reported by Heaton et al. (*J. Urol.*, 145, 1099-1102, 1991.) and Chasi-Kanzari et al. (*Pharmacol. Toxicol.*, 81, 81-84, 1997.). Rats are kept under a reversed 12-hr light/dark cycle for 5 days prior to testing. On the test day, animals are administered compound via intraperitoneal route of administration 1 hr after the lights go off and then immediately placed in individual Plexiglas cages (32 x 14 x 13 cm). Under red lighting, rats are observed for 1 hr. The number of penile erections and yawns are recorded.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 260 -

There are 10 animals per treatment group and bromocriptine (4 mg/kg) is used as the reference agent as well as a vehicle control. Data are analyzed by comparing treated groups with vehicle control using Mann Whitney U tests.

5

**Fast-induced food intake in mice**

Male C57BL/6 mice (25-30 g) were used for studies. Food was removed from group-housed mice (5-8/cage) overnight (16-18 hr). The next day, mice were dosed with compound (in 20% Captisol or HPMC/Tween or PBS, depending on the solubility) and then placed into individual cages. Fifteen min following systemic dosing or 30 min following intra-cerebroventricular (i.c.v) dosing (i.e., time to recover from anesthesia), a pre-weighed amount of food was placed in each cage. Food was then weighed 1, 2 and 4 hr after replacement. Cumulative food intake was determined as the difference between the initial weight of the food and the weight of the food at each time point. For statistical analysis, food intake values of compound treated animals were compared with that of vehicle treated animals using ANOVA followed by a post-hoc test (i.e., PLSD) when warranted. For these studies, group sizes for each treatment were 8-10 animals. For i.c.v. dosing, animals were anesthetized using isoflurane. Next, the i.c.v. injection was made using a free-hand technique. Mice were allowed 30 min to recover prior to the start of the test.

Examples 4, 67, 71, 270, 273 and 308 caused a reduction in feeding at concentrations of 30 mg/kg or below.

30

**Formulations**

In practical use, the compounds of Formula I can be combined as the active ingredient in intimate admixture with



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 261 -

a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral

5 (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such  
10 as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, hard  
15 and soft capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising the active compounds  
20 of Formula I in association with one or more non-toxic, pharmaceutically-acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The active compounds of the present invention may be  
25 administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended.

The compounds and compositions of the present invention may, for example, be administered orally,  
30 mucosally, topically, rectally, pulmonarily such as by inhalation spray, nasal or buccal or parentally including intravascularly, intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly intrasternally and infusion techniques, in dosage unit formulations containing

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 262 -

conventional pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles.

The pharmaceutically active compounds of this invention can be processed in accordance with conventional methods of pharmacy to produce medicinal agents for administration to patients, including humans and other mammals.

For example, in the case of a 70 kg adult human, these may contain an amount of active ingredient from about 0.7 to 3500 mg, preferably from about 5 to 1500 mg. A suitable daily dose for a human or other mammal may vary widely depending on the condition of the patient and other factors, but, once again, can be determined using routine methods.

The amount of compounds which are administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the type of disease, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed. Thus, the dosage regimen may vary widely, but can be determined routinely using standard methods. A daily dose of about 0.01 to 100 ng/kg body weight, preferably between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight and most preferably between about 0.5 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. The pharmaceutical composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient. Examples of such dosage units are tablets or capsules.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 263 -

Solutions or suspensions of these active compounds can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 percent of active compound. The percentage of active compound in these compositions may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 percent to about 60 percent of the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage will be obtained. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

For therapeutic purposes, the active compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 264 -

hydroxypropylmethyl cellulose for the treatment of sexual disfunction compounds of the present invention can be given orally or as a nasal spray.

In the case of skin conditions, it may be preferable to apply a topical preparation of compounds of this invention to the affected area two to four times a day.

Formulations suitable for topical administration include liquid or semi-liquid preparations suitable for penetration through the skin (e.g., liniments, lotions, ointments, creams, or pastes) and drops suitable for administration to the eye, ear, or nose. A suitable topical dose of active ingredient of a compound of the invention is 0.1 mg to 150 mg administered one to four, preferably one or two times daily. For topical administration, the active ingredient may comprise from 0.001% to 10% w/w, e.g., from 1% to 2% by weight of the formulation, although it may comprise as much as 10% w/w, but preferably not more than 5% w/w, and more preferably from 0.1% to 1% of the formulation.

When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example at least 30% w/w of a polyhydric alcohol such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol, polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulation may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include dimethylsulfoxide and related analogs.

The compounds of this invention can also be administered by a transdermal device. Preferably transdermal

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 265 -

administration will be accomplished using a patch either of the reservoir and porous membrane type or of a solid matrix variety. In either case, the active agent is delivered continuously from the reservoir or microcapsules through a membrane into the active agent permeable adhesive, which is in contact with the skin or mucosa of the recipient. If the active agent is absorbed through the skin, a controlled and predetermined flow of the active agent is administered to the recipient. In the case of microcapsules, the encapsulating agent may also function as the membrane.

The oily phase of the emulsions of this invention may be constituted from known ingredients in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier, it may comprise a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabilizer. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make-up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations. Emulsifiers and emulsion stabilizers suitable for use in the formulation of the present invention include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate, sodium lauryl sulfate, glyceryl distearate alone or with a wax, or other materials well known in the art.

The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations is very low. Thus, the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 266 -

suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required.

Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active ingredients are dissolved or suspended in suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredients. The active ingredients are preferably present in such formulations in a concentration of 0.5 to 20%, advantageously 0.5 to 10% and particularly about 1.5% w/w.

Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules using one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration or by using other suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, tragacanth gum, and/or various buffers.

Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art. The active ingredient may also be administered by injection as a composition with suitable carriers including saline, dextrose, or water, or with cyclodextrin (i.e. Captisol).

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 267 -

cosolvent solubilization (i.e. propylene glycol) or micellar solubilization (i.e. Tween 80).

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed, including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

For pulmonary administration, the pharmaceutical composition may be administered in the form of an aerosol or with an inhaler including dry powder aerosol.

Suppositories for rectal administration of the drug can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient such as cocoa butter and polyethylene glycols that are solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum and release the drug.

The pharmaceutical compositions may be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or may contain conventional adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, buffers etc. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 268 -

ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

5 The foregoing is merely illustrative of the invention and is not intended to limit the invention to the disclosed compounds. Variations and changes which are obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope and nature of the invention which are defined in the appended claims.

10 From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

15 All mentioned references, patents, applications and publications, are hereby incorporated by reference in their entirety, as if here written.



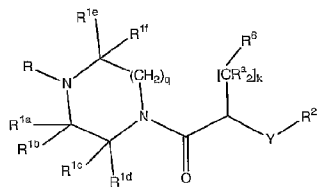
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 269 -

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I



5

I

wherein Y is -NH-, -CH<sub>2</sub>-, or -O-;

wherein R is selected from

- a) alkyl,
- 10 b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cycloalkyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, and
- d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl;

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>4</sup>; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>4</sup> and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>5</sup>;

20 wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are independently selected from R<sup>4</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup> or R<sup>1d</sup> and R<sup>1e</sup> form oxo; or wherein R<sup>1e</sup> and R<sup>1c</sup> form an alkenyl or alkenyl bridge; or wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, and R<sup>1d</sup> together with the piperazine ring forms an optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny ring;

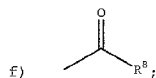
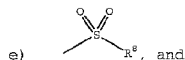
25 wherein R<sup>2</sup> is selected from

- a) alkyl,
- b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cycloalkyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 270 -

d)  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl,

5 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from

10  $R^4$ ;

wherein  $R^3$  is independently selected from H, halo, amino, haloalkyl, alkyl, phenyl, haloalkoxy, and alkoxy; or wherein  $R^3$  is an alkenylene bridge;

wherein  $R^4$  is selected from H, alkyl,  $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl, halo,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>9</sup>,  $NR^9SO_2R^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_mNR^9SO_2R^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_mNR^9C(O)R^7$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $C(O)NR^9R^9$ ,  $NR^9C(O)R^7$ ,  $NR^9CO_2R^7$ , cyano, COOR<sup>9</sup>,  $(CH_2)_n$ -C=OR<sup>7</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C=SR<sup>7</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C=(NR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup>,  $-NR^9C=(NR^9)N(R^9)_2$ ,  $-[C(R^7)_2]_mN(R^9)_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^9)_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ ,  $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ ,

15 hydroxyalkyl, haloalkyl and haloalkoxy;

wherein  $R^5$  is selected from halo,  $-OR^9$ ,  $NHSO_2R^7$ ,  $-N(R^9)_2$ , cyano,  $-COR^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_mN(R^9)_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^9)_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ , haloalkyl, and haloalkoxy;

wherein  $R^6$  is selected from aryl and heteroaryl, wherein  $R^6$  is optionally substituted with one or more  $R^3$ ;

25

wherein  $R^7$  is selected from H, alkyl,  $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl, aminoalkyl, alkylamino, alkenyl, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, alkoxyalkyl and alkoxy;

30 wherein  $R^8$  is selected from

a) heterocyclyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 271 -

- b) aminoalkyl,
- c) aminoalkylamino,
- d) alkylaminoalkylamino,
- e) alkylaminoalkyl,
- 5 f) arylaminoalkyl,
- g) arylalkylaminoalkyl,
- h) heterocyclylalkylaminoalkyl,
- i) aryl,
- j) alkyl,
- 10 k) aralkyl,
- l) heterocyclylalkyl,
- m) cycloalkylalkyl,
- n)  $-CR^3$
- o) aminoalkoxy,
- 15 p) N-(heterocyclylalkyl)amino,
- q) aralkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino, and
- r) heterocyclylalkylenyl where the alkylonyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino;
- 20 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^5$ ;
- 25 wherein  $R^3$  is selected from H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl-,  $(CH_2)_n-$ , heterocyclyl-,  $(CH_2)_n-$ , aryl-,  $(CH_2)_n-$ , aminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylaminoalkyl, cycloalkylalkylaminoalkyl, heteroaryl-, aminoalkyl,
- 30 heteroarylalkylaminoalkyl, arylaminoalkyl, arylalkylaminoalkyl, heteroaryloxyalkyl, heteroarylalkyloxyalkyl, arylalkyloxyalkyl, aryloxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, hydroxyalkyl and alkoxyalkyl;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 272 -

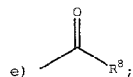
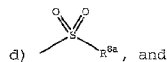
wherein R<sup>k</sup> are independently selected from H, and alkyl or the two R<sup>k</sup>'s together form cycloalkyl;  
 wherein k is 0 or 1;  
 wherein m is 0, 1 or 2;  
 5 wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4;  
 wherein p is 1 or 2; and  
 wherein q is 1 or 2;  
 provided R<sup>6</sup> is not ortho-substituted; further provided R<sup>6</sup> is not thienyl; further provided R<sup>2</sup> is not unsubstituted 5-  
 10 membered heterocyclyl; further provided R is ortho substituted with R<sup>4</sup> when n is 0 and when R is -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl; further provided R is not unsubstituted 2-pyrimidine, or benzodioxolymethyl; and further provided R<sup>2</sup> is not -(C=O)oxiranyl;  
 15 and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. Compound of Claim 1 wherein Y is -NH- or -CH<sub>2</sub>-;  
 wherein R is selected from  
 a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl,  
 20 b) aryl  
 c) unsubstituted benzyl, and  
 d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl;  
 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>i</sup>; and the  
 25 heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>i</sup> and oxo;  
 wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are independently selected from R<sup>i</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup>, or R<sup>1d</sup> and R<sup>1e</sup> form oxo; or wherein R<sup>1e</sup> and R<sup>1c</sup> form an C<sub>1-4</sub>-alkylenyl or  
 30 C<sub>2-4</sub>-alkenylenyl bridge; or wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, and R<sup>1d</sup> together with the piperazine ring forms an optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny ring;  
 wherein R<sup>2</sup> is selected from  
 a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 273 -

b)  $-(CH_2)_n$ -aryl,c)  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl,

5

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo;

10 wherein  $R^3$  is independently selected from H, halo, amino,  $C_{1-6}$ -haloalkyl,  $C_{1-6}$ -alkyl, phenyl,  $C_{1-6}$ -haloalkoxy and  $C_{1-6}$ -alkoxy; or wherein  $R^3$  is an  $C_{2-4}$ -alkenylene bridge;

wherein  $R^4$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$   $C_{3-6}$  cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl, halo,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>5</sup>,  $-NR^5SO_2R^7$ ,  $-N(R^5)_2$ ,  $-C(O)NR^5R^7$ ,  $-NR^5C(O)R^7$ ,  $-NR^5CO_2R^7$ , nitro, cyano,  $-(CH_2)_n$ -C(O)R<sup>7</sup>,  $-C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n$ -C(S)R<sup>7</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C- $(NR^5)R^7$ ,  $-NR^5C=NR^7N(R^7)_2$ ,  $-[C(R^7)_2]_pNR^5SO_2R^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_pNR^5C(O)R^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_pN(R^5)_2$ ,  $-SO_2N(R^5)_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ ,  $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -hydroxyalkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl and  $C_{1-6}$ -haloalkoxy;

20 wherein  $R^5$  is selected from halo,  $-OR^5$ ,  $-NHSO_2R^7$ ,  $-N(R^5)_2$ , cyano,  $-COR^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_pN(R^5)_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^5)_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ ,  $C_{1-6}$ -haloalkyl and  $C_{1-6}$ -haloalkoxy;

wherein  $R^6$  is selected from phenyl, naphthyl and 6-membered heteroaryl, wherein  $R^6$  is optionally substituted with one or more  $R^3$ ;

25 wherein  $R^7$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl, amino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-}$

30

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 274 -

$\epsilon$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl and  $C_{1-6}$ -alkoxy;

wherein  $R^3$  is selected from

- a) 4-10-membered heterocyclyl,
- 5 b) amino- $C_{1-6}$ -alkyl,
- c) amino- $C_{1-6}$ -alkylamino,
- d)  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkylamino,
- e)  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
- f) arylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
- 10 g) aryl- $C_{1-6}$ -alkylamino  $C_{1-6}$  alkyl,
- h) 4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,
- i) aryl,
- j)  $C_{1-6}$ -alkyl,
- k) aryl- $C_{1-6}$ -alkyl,
- 15 l) heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkyl,
- m)  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_6$ -,
- n)  $-OR^3$
- o) amino- $C_{1-6}$ -alkoxy,
- p) N-(4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkyl)amino,
- 20 q) aryl- $C_{1-6}$ -alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or  $C_1-C_6$  alkylamino, and
- r) 4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-6}$ -alkyleryl where the alkyleryl portion is substituted with amino, hydroxy or  $C_1-C_6$  alkylamino;
- 25 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from
- 30  $R^5$ ;

wherein  $R^{3a}$  is selected from

- a) 5-10-membered heterocyclyl,
- b) aryl, and
- c) benzyl;

1

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 275 -

wherein the aryl and heterocyclyl groups are optionally substituted with 1 to 3 radicals selected from C<sub>1-6</sub>-alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, cyano, -NHC(C)R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl and C<sub>1-6</sub>-haloalkoxy;

- 5 wherein R<sup>9</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, alkenyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarborylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 10 arylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-hydroxyalkyl and C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

wherein R<sup>a</sup> are independently selected from H, and C<sub>1-6</sub>-alkyl or the two R<sup>a</sup>'s together form C<sub>3-4</sub>-cycloalkyl;

wherein k is 0 or 1;

- 20 wherein m is 0, 1 or 2;

wherein n is 0, 1, 2 or 3; and

wherein p is 1 or 2;

and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

- 25 3. Compound of Claim 2 wherein Y is -NH-; wherein R is phenyl optionally substituted with 1 or 2 groups selected from R<sup>i</sup>; wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are independently selected from R<sup>i</sup>; or wherein R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup> or R<sup>1d</sup> and R<sup>1e</sup> form 30 oxo;

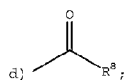
wherein R<sup>2</sup> is selected from

- a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>1-6</sub>-cycloalkyl,
- b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl,
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5-10-membered heterocyclyl, and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 276 -



- wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$ ; and the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  $R^4$  and oxo;
- wherein  $R^3$  is independently selected from H, chloro, bromo, iodo, phenyl, fluoro, amino,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-2}$ -haloalkoxy, and  $C_{1-2}$ -alkoxy;
- wherein  $R^4$  is selected from H,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -phenyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl, fluoro, chloro,  $-(CH_2)_n-OR^{3a}$ ,  $-NR^{3a}SO_2R^7$ ,  $-NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-C(O)NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-NR^{3a}C(O)R^7$ ,  $-NR^{3a}CO_2R^7$ , cyano, nitro,  $-(CH_2)_n-C(O)R^7$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^7$ ,  $-(CH_2)_n-C=(NR^{3a})R^7$ ,  $-NR^{3a}C=(NR^{3a})N(R^7)_2$ ,  $-[C(R^7)_2]_pNR^{3a}R^{3b}$ ,  $-[CH_2]_pNR^{3a}SO_2R^7$ ,  $-[CH_2]_pNR^{3a}C(O)R^7$ ,  $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-S(O)_nR^7$ ,  $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ ,  $C_{1-2}$ -hydroxyalkyl,  $C_{1-2}$ -haloalkyl and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;
- wherein  $R^5$  is selected from halo,  $-OR^{3a}$ ,  $-NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-[C(R^7)_2]_pNR^{3a}R^{3b}$ , and  $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ ;
- wherein  $R^6$  is naphthyl or phenyl optionally substituted with one or two  $R^3$ ;
- wherein  $R^7$  is selected from  $C_{1-4}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl,  $-(CH_2)_n$ -phenyl, amino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkylamino,  $C_{2-4}$ -alkenyl,  $C_{1-4}$ -alkylthio- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkoxy- $C_{1-4}$ -alkyl and  $C_{1-4}$ -alkoxy;
- wherein  $R^8$  is selected from
- amino- $C_{1-4}$ -alkylamino,
  - amino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkylamino,
  - $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 277 -

- e) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 f) phenylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 g) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 h) N-[4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl]amino,  
 5 i) C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 j) C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 k) aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 l) 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 m) R<sup>3a</sup>O-,  
 10 n) amino-C<sub>1-4</sub>-alkoxy,  
 o) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is  
     substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub> alkylamino, and  
 p) 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the  
     alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy  
 15 or C<sub>1-4</sub> alkylamino;  
 wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally  
     substituted with 1 to 3 groups selected from R<sup>1</sup>; the  
     heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 3  
     groups selected from R<sup>1</sup> and oxo; and the alkyl group is  
 20 optionally substituted with 1 to 3 groups selected from  
     R<sup>2</sup>;  
 wherein R<sup>3a</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-  
     (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and phenyl-  
     (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
 25 wherein R<sup>3b</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>3-6</sub>-  
     cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
     phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-  
     alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-  
     alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroarylamino-C<sub>1-6</sub>-  
 30 alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
     phenylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
     5-6-membered heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 5-6-membered  
     heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy C<sub>1-6</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy C<sub>1-6</sub>-  
     alkyl, phenyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-</sub>

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 278 -

$\epsilon$ -alkylamino- $C_{1-\epsilon}$ -alkyl,  $C_{1-\epsilon}$ -hydroxyalkyl and  $C_{1-\epsilon}$ -alkoxy- $C_{1-\epsilon}$ -alkyl;

wherein  $R^a$  are independently H, or methyl;

wherein k is 1;

5 wherein m is 0, 1 or 2;

wherein n is 0, 1, 2 or 3;

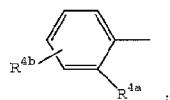
wherein p is 1 or 2; and

wherein q is 1;

and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

10

4. Compound of Claim 3 wherein R is



wherein  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ , and  $R^{1f}$  are H;

wherein  $R^2$  is selected from

15 a)  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,

b)  $-(CH_2)_n$ -phenyl, and

c)  $-(CH_2)_n$ -6-10-membered heterocyclyl;

wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 2 groups selected from  $R^{4b}$ ; and

20 the heterocyclyl group is optionally substituted with

1 to 2 groups selected from  $R^{4b}$  and oxo;

wherein  $R^3$  is independently selected from H, chloro, bromo,

iodo, fluoro, amino, methyl, trifluoromethyl,

trifluoromethoxy and methoxy;

25 wherein  $R^{1a}$  is selected from  $-(CH_2)_n-OR^{5a}$ , 4-6 membered

heterocyclyl,  $-NR^{5a}SO_2R^{7a}$ ,  $-(CH_2)_pNR^{5a}SO_2R^{7a}$ ,  $-NR^{5a}R^{3b}$ ,  $-$

$C(O)NR^{5a}R^{3b}$ ,  $-NR^{5a}C(O)R^{7a}$ ,  $-NR^{5a}CO_2R^{7b}$ ,  $-(CH_2)_pNR^{5a}C(O)R^{7a}$ ,  $-$

$(CH_2)_n-C(O)R^{7a}$ , nitro,  $-C(O)OR^{5a}$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ ,  $-$

$[C(R^{7a})_2]_pNR^{5a}R^{3b}$ ,  $-SO_2NR^{5a}R^{3b}$ ,  $-S(O)_mR^{7a}$ , and  $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$ ;

30 wherein  $R^{4b}$  is selected from H,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -

cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -phenyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 279 -

heterocyclyl, fluoro, chloro,  $-OR^{3a}$ ,  $-(CH_2)_n-OR^{3a}$ ,  $-NR^{3a}SC_2R^{7a}$ ,  $-NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-C(O)NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-NR^{3a}C(O)R^{7b}$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)R^{7a}$ , nitro,  $-C(C)OR^{3a}$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^{7a}$ ,  $-[C(R^{7a})_2]_pNR^{3a}R^{3b}$ ,  $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ ,  $-S(O)_mR^{7a}$ ,  $-C(R^{7a})_2SO_2CF_3$ , cyano,  $C_{1-2}$ -haloalkyl and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;

wherein  $R^{7a}$  is selected from  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;

wherein  $R^{7b}$  is selected from amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy,  $C_{1-3}$ -alkylamino,  $C_{5-6}$ -alkenyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{5-6}$ -cycloalkyl,  $(CH_2)_n$ -4-10 membered heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;

wherein  $R^{8a}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{5-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ , 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ , and phenyl- $(CH_2)_n$ ;

wherein  $R^{8b}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{5-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ , 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ , phenyl- $(CH_2)_n$ , amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{5-6}$ -cycloalkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{5-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, 5-6-membered heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyloxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -hydroxyalkyl and  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl;

wherein  $R^a$  are H;

wherein k is 1;

wherein m is 2;

wherein n is 0, 1, 2 or 3; and

wherein p is 1 or 2;

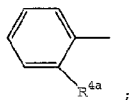
and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 280 -

5. Compound of Claim 4 wherein R is

wherein R<sup>2</sup> is selected from indolyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, phenyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

5 benzoxazolyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, oxazolc[4,5-b]pyridyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 oxazolo[5,4-b]pyridyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, benzoxazolyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 1,2,3,4-  
 tetrahydro-isoquinolyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, pyridyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- and 2,3-  
 dihydro-benzo[1,4]dioxanyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

10 wherein R<sup>2</sup> is optionally substituted with 1 to 2 groups  
 selected from R<sup>4b</sup>;

wherein R<sup>3</sup> is independently selected from H, chloro, bromo,  
 amino, methyl, trifluoromethyl and methoxy;

wherein R<sup>4c</sup> is selected from -NR<sup>3a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>-, -NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>-, -C(O)NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>-,  
 -C<sub>1-3</sub>alkyl, C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>3a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>-, C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>3a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>-,

15 NR<sup>3a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>-, -NR<sup>3a</sup>C(O)R<sup>7b</sup> and C<sub>1-3</sub>alkyl-NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>;

wherein R<sup>6</sup> is phenyl optionally substituted with one or two  
 R<sup>3</sup>;

wherein R<sup>7a</sup> is selected from C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-  
 cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl and -

20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;

wherein R<sup>7b</sup> is selected from amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino, C<sub>2-3</sub>-alkenyl, C<sub>1-3</sub>-alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, H, C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl

25 and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;

wherein R<sup>8a</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and phenyl-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

wherein R<sup>8b</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl

30 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 281 -

cycloalkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-hydroxyalkyl and C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl;

wherein k is 1;

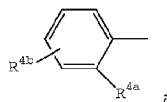
wherein m is 2;

wherein n is 0, 1, 2 or 3; and

wherein p is 1 or 2;

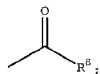
and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

6. Compound of Claim 3 wherein R is



wherein R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, and R<sup>1f</sup> are H;

wherein R<sup>2</sup> is selected from



wherein R<sup>1</sup> is independently selected from H, chloro, bromo, iodo, fluoro, amino, methyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and methoxy;

wherein R<sup>4a</sup> is selected from -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>2a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -NR<sup>2a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 4-6 membered heterocyclyl, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>2a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, -NR<sup>2b</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>2b</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup> and -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>;

wherein R<sup>4b</sup> is selected from H, C<sub>1-2</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4-10-membered heterocyclyl, fluoro, chloro, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 282 -

- cyano,  $-(CH_2)_n-C(O)R^7$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-(CH_2)_n-C(S)R^7$ ,  $-[C(R^7)_2]_pN(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ ,  $-C(R^7)_2SO_2CF_3$ ,  $C_{1-4}$ -haloalkyl and  $C_{1-3}$ -haloalkoxy;
- wherein  $R^5$  is selected from chloro, fluoro, hydroxyl,  $-NR^{7a}R^{7b}$  and  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ;
- wherein  $R^6$  is phenyl optionally substituted with one or two  $R^3$ ;
- wherein  $R^{7a}$  is selected from  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;
- wherein  $R^{7b}$  is selected from amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy,  $C_{1-3}$ -alkylamino,  $C_{2-3}$ -alkenyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -4-10-membered heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;
- wherein  $R^8$  is selected from
- a) amino- $C_{1-4}$ -alkylamino,
  - b) amino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - c)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkylamino,
  - d)  $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - e) phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl-amino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - f) phenylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - g) 4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-4}$ -alkyl,
  - h) N-(4-10-membered heterocyclyl- $C_{1-4}$ -alkyl)amino,
  - i)  $C_{1-4}$ -alkyl,
  - j) optionally substituted  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -,
  - k) aryl- $(CH_2)_n$ -,
  - l) optionally substituted 4-10-membered heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -,
  - m) amino- $C_{1-4}$ -alkoxy,
  - n) optionally substituted phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or  $C_{1-4}$  alkylamino, and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

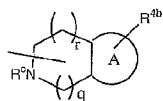
- 283 -

- o) optionally substituted 4-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub> alkylamino; wherein the cycloalkyl and aryl groups are optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>4b</sup>; the heterocyclyl group is optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>4b</sup> and oxo; and the alkyl group is optionally substituted with 1 to 2 groups selected from R<sup>5</sup>;
- 10 wherein R<sup>3a</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;
- wherein R<sup>3b</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,
- 15 amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroarylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- 20 5-6-membered heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6-membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-hydroxyalkyl and C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl;
- 25 wherein R<sup>4</sup> are H;
- wherein k is 1;
- wherein m is 2;
- wherein n is 0, 1, 2 or 3; and
- wherein p is 1 or 2;
- 30 and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
7. Compound of Claim 6 wherein R<sup>6</sup> is

WO 03/009850

PCT/US02/23926

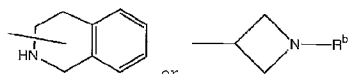
- 284 -



or optionally substituted azetidinyl;

wherein A is selected from phenyl or 5-6-membered heteroaryl; wherein R<sup>c</sup> is H or methyl; r is 0 or 1; and q is 0 or 1.

5

8. Compound of Claim 7 wherein R<sup>b</sup> is

selected from C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 4-10-membered heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- and phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.  
10

9. Compound of Claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof selected from

- 15 quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 20 quinoline-6-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(bis-cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(isobutyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 25 quinoline-6-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(bis-cyclopropylmethyl-amino)methyl]phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 285 -

- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-  
[(cyclopropylmethyl-propylamino)methyl]phenyl}-piperazin-  
1-yl)-2-oxo-ethyl]amide;
- N-[1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl-propyl-  
5 amino)-methyl]-4-fluorophenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-  
ethyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-  
chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(methylsulfonylmethylamino)-  
ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 10 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-{2-  
[(2-aminoethyl)-methylsulfonylamino]-phenyl}-piperazin-1-  
yl)-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;
- azetidine-3-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-[4-  
(2-[1,2,3]triazol-2-ylmethylphenyl)piperazin-1-  
15 yl]ethyl]amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-[3-[(2-  
aminoethylcarbonyl)methyl]-4-(2-  
methylsulfonylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl]-1-(4-  
chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;
- 20 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-(2-  
{1-[(4-acetylamino)benzyl]methylamino}ethyl)-phenyl]-  
piperazin-1-yl]-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-[1-  
(cyclopropylmethyl-(3-methylbutyl)amino)ethyl]-phenyl)-  
25 piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[1-  
(cyclohexylmethyl-cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-  
piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 30 quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-[1-  
(cyclopropylmethyl-(3-methylsulfonylpropyl)amino)-  
ethyl]phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-[4-  
bromo-2-(1-methylamino-ethyl)-phenyl]-piperazin-1-yl)-1-  
(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 286 -

- quinoline-6-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[1-(cyclopropylmethyl-thiophen-3-ylmethylamino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-isobutyl-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonyl-amino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-(2,2-dimethylpropyl)-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-cyclopropylmethyl-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)phenyl}piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 4-benzoyloxy-N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-benzamide;
- N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-3-methylamino-propionamide;
- N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonyl-amino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-3,4-dimethoxybenzamide; and
- piperidine-4-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)amide.

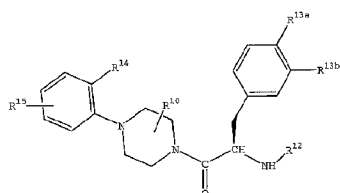
30

10. A compound of formula II

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 287 -




II

wherein R<sup>16</sup> is selected from H, chloro or fluoro; or wherein R<sup>10</sup> is a C<sub>1-4</sub>-alkylene bridge;

- 5 wherein R<sup>12</sup> is selected from optionally substituted phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkylenyl, optionally substituted 5-10 membered



- heteroaryl and ; provided the optionally substituted heterocyclyl is not nitro substituted; wherein R<sup>13a</sup> and R<sup>13b</sup> are independently selected from H, pheryl, fluoro, iodo, bromo, chloro, phenyl, C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, and C<sub>1-2</sub>-alkoxy; or wherein R<sup>13a</sup> and R<sup>13b</sup> together form an C<sub>1-4</sub>-alkenylenyl bridge; wherein R<sup>14</sup> is selected from R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-, R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>N-C<sub>1-4</sub>-alkyl, (R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>N-) (O=C-, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, C<sub>2-4</sub>-hydroxyalkyl, heterocycl-yloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl and C<sub>1-4</sub>-alkoxycarbonyl; wherein R<sup>15</sup> is selected from H, C<sub>1-2</sub>-haloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halo, -OR<sup>17</sup>, and -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>; wherein R<sup>16</sup> is selected from
- 20 a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,  
b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,  
c) 5-10 membered heteroaryl,  
d) C<sub>1-4</sub>-aminoalkyl,  
e) C<sub>1-4</sub>-aminoalkylamino,  
25 f) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkylamino,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 288 -

- g) C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 h) arylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 i) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 j) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 5 k) aryl, provided if 2-substituted aryl, is 2-substituted with amino or chloro,  
 l) C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 m) aralkyl,  
 n) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, provided R<sup>16</sup> is not 3-methylindol-1-ylethyl,  
 10 o) C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl,  
 p) C<sub>1-4</sub> aminoalkoxy,  
 q) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy,  
 r) N-(heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl)amino,  
 15 s) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino, and  
 t) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or alkylamino;  
 wherein R<sup>17</sup> is selected from H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;  
 wherein R<sup>18</sup> is selected from H, R<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 25 heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, arylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>3-6</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl and heteroarylcarbonyl;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 289 -

- wherein  $R^{20}$  is selected from H,  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -,  $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl, amino- $C_{1-3}$ -alkylamino,  
heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
alternatively  $R^{19}$  and  $R^{20}$  together with the nitrogen atom  
5 form a 4-8 membered heterocyclic ring;  
wherein  $R^{21}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-5}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -  
alkylthio- $C_{1-6}$ -alkyl-,  $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  
amino- $C_{1-6}$ -alkyl, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ -,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -, and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
10 wherein  $R^{22}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
 $(CH_2)_n$ -, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ - and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
alternatively  $R^{21}$  and  $R^{22}$  together with the amide nitrogen  
atom form a 4-7 membered saturated heterocyclic ring;  
wherein  $R^{23}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl-  
15  $(CH_2)_n$ -, heterocyclyl- $(CH_2)_n$ - and aryl- $(CH_2)_n$ -;  
wherein n is 0, 1, 2 or 3; and  
wherein m is 0, 1 or 2;  
wherein aryl, heterocyclyl are optionally substituted with  
one or more substituents selected from  $C_{1-3}$ -haloalkyl,  $C_{1-3}$ -  
20  $C_{1-3}$ -cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -, chloro, fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-$   
 $NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ , cyano,  $-COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_3N(R^{17})_2$ ,  
nitro,  $-SC_2N(R^{17})_2$ ,  $-S(O)_mR^{17}$ , and  $C_{1-3}$ -haloalkoxy;  
and a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
- 25 11. Compound of Claim 10 wherein  $R^{10}$  is H;  
wherein  $R^{13a}$  is selected from H, phenyl, bromo, chloro,  
trifluoromethyl and methoxy;  
wherein  $R^{13b}$  is H;  
wherein  $R^{15}$  is selected from H and  $C_{1-2}$ -haloalkyl;  
30 wherein  $R^{17}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -  
cycloalkyl, and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;  
wherein  $R^{18}$  is selected from H,  $R^{18}SO_2$ -,  $C_{1-6}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -  
alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-5}$  cycloalkylamino- $C_{1-3}$ -  
alkyl,  $C_{3-5}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 290 -

alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 heteroaryl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6 membered heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-  
 5 alkyl, phenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-  
 3-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl,  
 C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl,  
 10 phenylcarbonyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6-  
 10 membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6- membered  
 heteroarylcarbonyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl optionally  
 substituted with C<sub>1-2</sub>-alkoxycarbonyl;  
 wherein R<sup>20</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5-6-membered heterocyclyl, C<sub>1-3</sub>-  
 15 alkylsulfonyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 alternatively R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup> together with the nitrogen atom  
 form a 4-8 membered heterocyclic ring;  
 wherein R<sup>21</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>2-3</sub>-alkenyl, C<sub>1-3</sub>-  
 alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 20 amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5- or 6- membered heterocyclyl],  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 wherein R<sup>22</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5- or 6- membered heterocyclyl] and -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 25 alternatively R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> together with the amide nitrogen  
 atom form a 5-6 membered heterocyclic ring; and  
 wherein R<sup>23</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[5- or 6- membered heterocyclyl] and -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 30 wherein phenyl and heterocyclyl are optionally substituted  
 with one or more substituents selected from C<sub>1-2</sub>-  
 haloalkyl, C<sub>3-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, chloro,  
 fluoro, -OR<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, cyano, -

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 291 -

COR<sup>17</sup>, -C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, and C<sub>1-2</sub>-haloalkoxy;  
and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

- 5        12. Compound of Claim 11 wherein R<sup>13a</sup> is selected from H, bromo and chloro;  
wherein R<sup>13b</sup> is H;  
wherein R<sup>14</sup> is selected from trifluoromethyl, 2-  
hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-C<sub>1-2</sub>-alkyl-  
10        and (R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-)(O)C-;  
wherein R<sup>15</sup> is H or trifluoromethyl;  
wherein R<sup>17</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl,  
isopropyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl,  
cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl,  
15        phenylpropyl, phenylethyl, benzyl and phenyl;  
wherein R<sup>19</sup> is selected from H, R<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>-, methyl, ethyl,  
propyl, isopropyl, isopentyl, 3-ethylbutyl,  
hydroxymethyl, hydroxyethyl, cyclopropylmethyl, 1-  
(ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl, R<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>-,  
20        aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl,  
diethylaminoethyl, dipropylaminoethyl, di-  
isobutylaminoethyl, di-tert-butylmethylaminoethyl, di(3-  
ethylbutyl)aminoethyl, furylmethylaminoethyl,  
thienylmethylaminoethyl, benzylaminoethyl,  
25        di(furylmethyl)aminoethyl,  
di(cyclohexylmethyl)aminoethyl,  
di(cyclopropylmethyl)aminoethyl,  
di(thienylmethyl)aminoethyl, di(benzyl)aminoethyl,  
phenylmethoxyethyl, pyridyloxyethyl, methylthiopropyl,  
30        methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl,  
isopropylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl,  
pentylcarbonyl, butylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl,  
cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl,  
cyclohexylcarbonyl, methoxycarbonyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 292 -

methoxymethylcarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl,  
methyaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl,  
propylaminocarbonyl, optionally substituted  
thienylmethylcarbonyl, optionally substituted  
5 benzylcarbonyl, optionally substituted  
phenylethylcarbonyl, optionally substituted  
phenylcarbonyl and optionally substituted  
pyridylcarbonyl;  
wherein  $R^{20}$  is selected from H, methyl, ethyl, propyl,  
10 isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl,  
cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl,  
cyclohexylmethyl, cyclopropyl, cyclohexyl,  
methylsulfonyl, aminoethyl, optionally substituted  
phenyl, optionally substituted imidazolyl, optionally  
15 substituted imidazolylmethyl, optionally substituted  
thienylmethyl, optionally substituted furylmethyl,  
optionally substituted pyrrolidinylmethyl, optionally  
substituted pyridylmethyl, optionally substituted  
thienylmethyl, optionally substituted benzyl, optionally  
20 substituted phenylethyl and optionally substituted  
phenylpropyl;  
alternatively  $R^{19}$  and  $R^{20}$  together with the nitrogen atom  
form a heterocyclic ring selected from triazolyl,  
tetrazolyl, 2-pyridone, oxo-pyrrolidinyl, 2-oxo-  
25 piperidinyl, 4,5-dihydro-2-oxo-oxazolyl, 1,1-dioxo-  
isothiazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl, 3-methyl-2-  
oxo-imidazolin-1-yl, piperidinyl optionally  
substituted with one or more substituents selected  
from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl,  
30 piperazinyl optionally substituted with one or more  
substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
isopropyl,



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 293 -

imidazolyl optionally substituted with one or more  
substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
isopropyl, and  
pyrrolidinyl optionally substituted with one or more  
5 substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and  
isopropyl;  
wherein R<sup>21</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl,  
isopropyl, allyl, methylthioethyl, methylthiomethyl,  
methylcarbonylaminoethyl, methylcarbonylaminomethyl,  
10 aminomethyl, aminoethyl, 1-methylpyrrolidinylethyl,  
piperidinylethyl, pyridyl, cyclopentylmethyl,  
cyclohexylmethyl, phenyl, 4-chlorophenylmethyl, 4-  
phenoxyphenylethyl, benzyl and phenylethyl;  
wherein R<sup>22</sup> is H or methyl;  
15 alternatively R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> together form a ring selected from  
pyrrolidinyl, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, 4-  
acetylpiperazinyl and 4-methylpiperazinyl; and  
wherein R<sup>23</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl,  
optionally substituted thienyl, optionally substituted  
20 phenyl, optionally substituted benzyl, optionally  
substituted phenylethyl and optionally substituted  
phenylpropyl;  
wherein phenyl and heterocyclyl are optionally substituted  
with one or more substituents selected from  
25 trifluoromethyl, methyl, nitro, cyano, chloro, methoxy,  
phenyloxy, acetyl, amino, dimethylamino and aminomethyl;  
and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

13. Compound of Claim 12 wherein R<sup>14</sup> is selected from  
30 N-pyrrolidinylcarbonyl, N-morpholinocarbonyl, N-  
piperidinylethylaminocarbonyl, benzylaminocarbonyl, N-  
methyl-N-benzylaminocarbonyl, aminoethylaminocarbonyl,  
pyridylaminocarbonyl, methylthioethylaminocarbonyl,  
methylcarbonylaminoethylaminocarbonyl, 1-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 294 -

methylpyrrolidinylethylaminocarbonyl,  
 phenethylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl,  
 cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-methyl-N-  
 phenethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, 4-  
 5 chlorophenylmethylaminocarbonyl,  
 phenoxyphenethylaminocarbonyl, allylaminocarbonyl, 4-  
 methylpiperazinylcarbonyl, 4-acetylpiperazinylcarbonyl,  
 isopropylaminocarbonyl,  
 1-(N-cyclopropylmethylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 10 methylcarbonylamino)ethyl, 1-(N-isopropylamino)ethyl, 1-(N-  
 isobutyl-N-methylamino)ethyl, N-cyclopropylmethyl-N-  
 propylaminomethyl, N,N-dicyclopropylmethylaminomethyl, 1-(N-  
 propyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 methylsulfonylamino)ethyl, triazolylmethyl, imidazol-1-  
 15 ylmethyl, 2-isopropylimidazol-1-yl-methyl, 2-propylimidazol-  
 1-yl-methyl, 2-oxo-pyrid-1-yl-methyl, 3-pyridyl-oxy-methyl,  
 2-methylimidazol-1-yl-methyl, tetrazolylmethyl, 2,5-  
 dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl,  
 2-oxo-piperidin-1-yl-methyl, 4,5-dihydro-2-oxo-oxazol-3-yl-  
 20 methyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, 2,6-dimethylpiperidin-1-  
 ylmethyl, piperazin-1-yl-methyl, 4-methylpiperazin-1-yl-  
 methyl, piperidin-1-yl-methyl, 1-(N-ethyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N,N-dipropylamino)ethyl, 1-(N,N-  
 diisopropylamino)ethyl, 1-(N-(1-ethoxycarbonyl)cycloprop-2-  
 25 ylmethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methylbutyl)-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methylcarbonylamino)phenyl)methyl-  
 N-methylamino)ethyl, 1-(N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-  
 dimethylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-  
 cyclopropylmethyl-N-methylsulfonylaminoethyl, 1-(N-(3-  
 30 thienyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-phenylmethoxyethyl-  
 N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methoxyphenyl)methyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(4-pyridyl)methyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(2-pyrrolidinyl)methyl-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(3-methoxyphenyl)methyl-N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 295 -

methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-aminoethylamino)ethyl, 1-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl,

N-propyl-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-propylamino, N-(methylsulfonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-aminoethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino, N-(N',N'-diethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-dipropylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-diisobutylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-tert-butylmethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(cyclopropylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(2-furylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(3-thienylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(benzyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-isobutylamino, N-(methylsulfonyl)-N-methylamino, N-(methylsulfonyl)-N-phenethylamino, N-(methylsulfonyl)amino, N-(benzylsulfonyl)amino, N-(propylsulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, N-(methylsulfonyl)-N-phenylpropylamino, thienylsulfonylamino, (2-nitrophenyl)methylsulfonylamino, (2,4,6-trimethylphenyl)sulfonylamino, (2-cyanophenyl)sulfonylamino,

N-methoxymethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-methoxyphenylcarbonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-benzylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-methyl-5-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-thienylmethyl)-N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 296 -

- cyclopropylmethylamino, N-(3-thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-furylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopentylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylthiopropyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N,N-di(cyclopropylmethyl)amino, N-methoxymethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-tert-butylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-propylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pentylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethyl-N-aminoethylamino, N-propyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropylmethyl-N-aminoethylamino, N-cyclobutylmethyl-N-aminoethylamino, N-butyl-N-aminoethylamino, N-pentyl-N-aminoethylamino, N-hexyl-N-aminoethylamino, N-heptyl-N-aminoethylamino, N-(3-ethylbutyl)-N-aminoethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-(3-methoxyphenyl)carbonyl-N-aminoethylamino, N-benzylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pyridylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-thienylmethyl-N-aminoethylamino, aminoethylamino, pyridylcarbonylamino, N-cyclopropylmethylamino, methylcarbonylamino, methoxycarbonylamino, trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, methylaminocarbonylamino, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-oxoimidazolin-1-yl and 3-methyl-2-oxoimidazolin-1-yl;

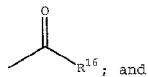
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 297 -

and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

14. Compound of Claim 12 wherein R<sup>12</sup> is selected from



5

wherein R<sup>16</sup> is selected from

- a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
- b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
- c) 5-10 membered heteroaryl,
- 10 d) C<sub>1-3</sub>-aminoalkyl,
- e) C<sub>1-3</sub>-aminoalkylamino,
- f) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino,
- g) C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- h) phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- 15 i) phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- j) heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- k) phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, provided R<sup>16</sup> is not 2-methoxyphenyl, 2-phenoxyphenyl or 2-phenylaminophenyl,
- 20 l) C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- m) phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- n) 5-10-membered saturated or partially unsaturated heterocyclylmethyl,
- o) 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,
- 25 p) optionally substituted C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl,
- q) C<sub>1-3</sub>-aminoalkoxy,
- r) [5- or 6- membered heterocyclyl]-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,
- s) N-(5-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino,
- t) phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl where the alkyl portion is
- 30 substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino, and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 298 -

u) 5- or 6- membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino;

and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

5

15. Compound of Claim 14 wherein R<sup>16</sup> is selected from N-(piperidylmethyl)amino, aminopropylamino, aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, N-methylaminomethyl, N-(4-chlorophenyl)aminoethyl, N-methylaminoethyl, N,N-dimethylaminocethyl, 2-aminoethyl, aminopropoxy, pyrrolidinylmethoxy, N-methylaminoethylamino, 3-aminocyclopentyl, 4-aminocyclohexyl, 1-aminocyclohexyl, 2-indolyl, octahydro-indolyl, 1-methylindol-2-yl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, N-methylbenzopyrrollyl, 5-benzopyrrollyl, 2-benzofuran, benzodioxolyl, 2-benzothienyl, 4-imidazolylmethyl, 3-azetidiny optionally N-substituted with a substituent selected from methyl,

ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, cyclohexylmethyl and benzyl,

20 6-quincllyl, 2-quinolyl, 3-isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, N-methylpyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, 5-oxopyrrolidin-2-yl, 3-phenylpyrrolidin-2-yl, (1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl)methyl, piperidin-1-yl ethyl, thienyl, 4-piperidyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidyl, N-methyl-2-piperidyl, N-ethyl-4-piperidyl, N-isobutyl-4-piperidyl, 3-piperidyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, isopropyl, 4-chlorophenylmethyl, benzyl, phenyl-2-hydroxyethyl, 1-(amino)benzyl, 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), naphthyl, (2-benzylamino)ethyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 299 -

imidazol-4-yl-(1-amino)ethyl, phenyl-1-(methylamino)ethyl  
and phenyl-1-(amino)ethyl;  
and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

- 5 16. Compound of Claim 15 and pharmaceutically  
acceptable salts thereof selected from
- N*-[(1*R*)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))-  
10 carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide;  
(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))-*N*-[(1*S*)-1-[(4-  
15 chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
20 oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))-  
carboxamide;
- N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-  
2-oxo-1-[(4-(trifluoromethyl)phenyl]  
methyl)ethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-  
25 tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(2-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))-  
carboxamide;
- 30 *N*-[(1*R*)-1-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-  
oxoethyl]((3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))-  
carboxamide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 300 -

- N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-1-(naphthylmethyl)-2-oxoethyl][(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]carboxamide;
- 5 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-aminoacetamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(2*S*)(2-piperidyl)]carboxamide;
- 10 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-aminopropanamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-(methylamino)acetamide;
- 15 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(2*S*)-2-amino-3-phenylpropanamide];
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-piperidylcarboxamide;
- 20 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl][(2*S*)-2-amino-3-imidazol-4-ylpropanamide];
- 25 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-aminobutanamide;
- [(2*R*)azetidin-2-yl]-*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carboxamide;
- 30 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]indol-2-ylcarboxamide;



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 301 -

- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](1-methylindol-2-yl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3-chlorophenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](4-chlorophenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](2-methylphenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](4-methoxyphenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](2-chlorophenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3,4-dichlorophenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](3-(trifluoromethyl)phenyl)carboxamide;
- 2*H*-benzo[d]1,3-dioxolan-5-yl-*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl](4-(trifluoromethyl)phenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-2-phenylacetamide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 302 -

- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-3-  
pyridylcarboxamide;
- 5 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-2-  
pyridylcarboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-4-  
pyridylcarboxamide;
- 10 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-2-  
methylpropanamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-6-  
quinolylcarboxamide;
- 15 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-  
oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl][3-  
(aminomethyl)phenyl]carboxamide;
- 20 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-3-  
piperidylcarboxamide;
- 25 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl]-2-  
aminophenyl)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl](1-  
methyl(2-piperidyl))carboxamide;
- 30 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-{4-[2-  
[(methylsulfonyl)amino]phenyl]piperazinyl}-2-oxoethyl](1-  
methyl(4-piperidyl))carboxamide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 303 -

- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-(dimethylamino)propanamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-[(4-chlorophenyl)amino]propanamide;
- 5 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl})carboxamide;
- 10 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide;
- N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(2-aminoethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl})carboxamide;
- 15 *N*-[(1*S*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide;
- 20 quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 25 quinoline-5-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(bis-cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(isobutyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 30 quinoline-6-carboxylic acid [2-(4-{2-[1-(bis-cyclopropylmethyl-amino)methyl]phenyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 304 -

- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-  
[(cyclopropylmethyl-propylamino)methyl]phenyl}-piperazin-  
1-yl)-2-oxo-ethyl]amide;
- N-[1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl-propyl-  
5 amino)-methyl]-4-fluorophenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-  
ethyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-  
chloro-benzyl)-2-(4-{2-[1-(methylsulfonylmethylamino)-  
ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 10 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-{2-  
[(2-aminoethyl)-methylsulfonylamino]-phenyl}-piperazin-1-  
yl)-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;
- azetidine-3-carboxylic acid {1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-[4-  
(2-[1,2,3]triazol-2-ylmethylphenyl)piperazin-1-  
15 yl]ethyl}amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-[3-{(2-  
aminoethylcarbamoyl)methyl}-4-(2-  
methylsulfonylamino)phenyl]-piperazin-1-yl]-1-(4-  
chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]amide;
- 20 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-(2-  
{1-[(4-acetylamino)benzyl]methylamino}ethyl)-phenyl]-  
piperazin-1-yl]-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid {1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-{1-  
[cyclopropylmethyl-(3-methylbutyl)amino]ethyl)-phenyl]-  
25 piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[1-  
(cyclohexylmethyl-cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-phenyl}-  
piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(2-{1-  
30 [cyclopropylmethyl-(3-methylsulfonylpropyl)amino]-  
ethyl)phenyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide;
- 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-[4-  
bromo-2-(1-methylamino-ethyl)-phenyl]-piperazin-1-yl)-1-  
(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 305 -

- quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-[1-(cyclopropylmethyl-thiophen-3-ylmethylamino)-ethyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- quinoline-6-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-isobutyl-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonyl-amino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-(2,2-dimethylpropyl)-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 1-cyclopropylmethyl-azetidine-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)phenyl}piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;
- 4-benzyloxy-N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-benzamide;
- N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonylamino)-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-3-methylamino-propionamide;
- N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methylsulfonyl-amino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-3,4-dimethoxybenzamide;
- piperidine-4-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-{2-(cyclopropylmethyl-methanesulfonylamino)phenyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)amide;
- N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(cyclopropylmethyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl] (3S) (3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 306 -

- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(2-methylpropyl)(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 5 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)(2-phenylethyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 10 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(propylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(2-thienylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 15 *N*-[2-(4-{(2*R*)-2-[(3*S*)(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-chlorophenyl)propenyl)piperazinyl]phenyl]-2-methylpropanamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(2-nitrophenyl)methyl]sulfonyl}amino)phenyl]piperazinyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 20 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-(3-pyridylcarbonylamino)phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 25 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;
- 30 *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-{2-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)) carboxamide;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 307 -

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-  
 {[(benzylsulfonyl)amino]phenyl}piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-  
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-[(1*R*)-2-(4-{2-[(2-aminoethyl)amino]phenyl}piperazinyl)-1-  
 5     [(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 12-(4-{(2*R*)-2-[(3*S*}(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-  
 chlorophenyl)propanoyl}piperazinyl)phenyl)-*N,N*-  
 10     dimethylcarboxamide;  
 methyl 2-(4-{(2*R*)-2-[(3*S*}(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-  
 chlorophenyl)propanoyl}piperazinyl)benzoate;  
*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-[2-(morpholin-4-  
 15     ylcarbonyl)phenyl]piperazinyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-  
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-[2-  
 (pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-  
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 20     *N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[*N*-methyl-*N*-  
 benzylcarbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-  
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-[2-(*N*-prop-2-  
 enylcarbamoyl)phenyl]piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-  
 25     tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-{[4-  
 benzylpiperazinyl]carbonyl}phenyl)piperazinyl)ethyl]({3*S*}(3-  
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[4-  
 30     methylpiperazinyl]carbonyl}phenyl)piperazinyl)-2-  
 oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
*N*-2-[(2-(4-{(2*R*)-2-[(3*S*}(3-1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolyl))carbonylamino]-3-(4-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 308 -

chlorophenyl)propanoyl)piperazinyl)phenyl]carbonylamino)ethyl)acetamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-[*N*-methyl-*N*-(2-phenylethyl)carbamoyl]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-[*N*-(2-methylthioethyl)carbamoyl]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-[*N*-[(4-chlorophenyl)methyl]carbamoyl]phenyl)piperazinyl)-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-[*N*-(phenylcarbamoyl)phenyl)piperazinyl]ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-[4-(2-[*N*-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]carbamoyl)phenyl)piperazinyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-2-[4-(2-[4-(acetylpiperazinyl)carbonyl]phenyl)piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-[*N*-(2-phenoxyphenyl)ethyl]carbamoyl)phenyl)piperazinyl]ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-[*N*-(2-phenylethyl)carbamoyl]phenyl)piperazinyl]ethyl]({3*S*}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;

*N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-[4-(2-[*N*-(2-piperidylethyl)carbamoyl]phenyl]



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 309 -

piperazinyl)ethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[N-(cyclohexylmethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-2-oxoethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 5 N-[(1R)-2-(4-{2-[N-(2-aminoethyl)carbamoyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 10 N-[(1R)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 N-[(1R)-2-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}piperazinyl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]azetidin-3-ylcarboxamide;  
 15 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 20 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)ethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide;  
 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxo-2-(4-(2-pyridylmethyl)piperazinyl)ethyl]-3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylcarboxamide;  
 25 N-[(1R)-2-(2,5-diaza-5-(2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide; and  
 30 N-[(1R)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}(1,4-diazaperhydroepinyl))-2-oxoethyl]({3S}(3-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl))carboxamide.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 310 -

17. Compound of Claim 12 wherein R<sup>12</sup> is selected from optionally substituted benzyl, and optionally substituted 5-10-membered heteroaryl; and wherein R<sup>13a</sup> and R<sup>13b</sup> are independently H or chloro.

5

18. Compound of Claim 17 wherein R<sup>12</sup> is selected from oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl, 4-chlorobenzyl, benzoxazol-2-yl and optionally substituted benzyl.

10

19. Compound of Claim 18 and pharmaceutically acceptable salts thereof selected from:

(2R)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-

[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)-2-

15

[benzylamino]propan-1-one;

(2R)-2-({[4-(dimethylamino)phenyl]methyl}amino)-3-(4-

chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methylsulfonyl)amino]-

phenyl)piperazinyl)propan-1-one;

(2R)-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-

20

[(methylsulfonyl)amino]phenyl)piperazinyl)-2-[(2-

pyridylmethyl)amino]propan-1-one;

(2R)-3-(4-chlorophenyl)-2-({[4-chlorophenyl]methyl}amino)-

1-(4-(2-[(methyl sulfonyl)

amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-one;

25

(2R)-2-({[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-(4-

chlorophenyl)-1-(4-(2-[(methyl sulfonyl)amino]phenyl)-

piperazinyl)propan-1-one;

(2R)-3-(4-chlorophenyl)-2-[(indol-2-ylmethyl)amino]-1-(4-

{2-[(methylsulfonyl) amino]phenyl)piperazinyl)propan-1-

30

one;

(2R)-2-({[(3S)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)]methyl}-

amino)-3-(4-chloro phenyl)-1-(4-(2-

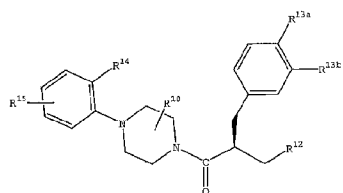
[(methylsulfonyl)amino]-phenyl)piperazinyl)propan-1-one;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 311 -

- (2*R*)-2-[(2*H*, 3*H*-benzo[3,4-*e*]1,4-dioxin-6-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorophenyl)-1-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-piperazinyl)propan-1-one;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl][((2*R*)pyrrolidin-2-yl)methoxy]carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl](3-aminopropoxy)carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl][(3-aminopropyl)amino]carboxamide;
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl][(4-piperidylmethyl)amino]carboxamide; and
- N*-[(1*R*)-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl} piperazinyl)-2-oxoethyl][(2-(methylamino)ethyl)amino]carboxamide.
20. A compound of formula III



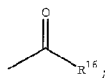
III

- wherein  $R^{10}$  is selected from H, chloro or fluoro; or
- wherein  $R^{10}$  is a  $C_{1-4}$ -alkylene bridge;
- wherein  $R^{12}$  is selected from optionally substituted phenyl- $C_{1-2}$ -alkylenyl, optionally substituted 5-10 membered heteroaryl and

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 312 -



- wherein  $\text{R}^{13a}$  and  $\text{R}^{13b}$  are independently selected from H, fluoro, iodo, bromo, chloro, phenyl,  $\text{C}_{1-2}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-2}$ -haloalkyl, and  $\text{C}_{1-2}$ -alkoxy; or wherein  $\text{R}^{13a}$  and  $\text{R}^{13b}$  together form an  $\text{C}_{1-4}$ -alkenylene bridge;
- 5 wherein  $\text{R}^{14}$  is selected from  $\text{R}^{19}\text{R}^{20}\text{N}$ -,  $\text{R}^{19}\text{R}^{20}\text{N-C}_{1-4}$ -alkyl-,  $(\text{R}^2\text{R}^{22}\text{N}) (\text{O=})\text{C}$ -,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkyl,  $\text{C}_{2-4}$ -hydroxyalkyl, heterocycloxy- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl, aryloxy- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl and  $\text{C}_{1-4}$ -alkoxycarbonyl;
- 10 wherein  $\text{R}^{15}$  is selected from H,  $\text{C}_{1-2}$ -haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl, halo,  $-\text{OR}^{17}$ , and  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ;
- wherein  $\text{R}^{16}$  is selected from
- a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
  - b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
  - 15 c) optionally substituted 5-10 membered heteroaryl,
  - d)  $\text{C}_{1-4}$ -aminoalkyl,
  - e)  $\text{C}_{1-4}$ -aminoalkylamino,
  - f)  $\text{C}_{1-4}$ -alkylamino- $\text{C}_{1-4}$ -alkylamino,
  - g)  $\text{C}_{1-4}$ -alkylamino- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - 20 h) arylamino- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - i) aryl- $\text{C}_{1-4}$ -alkylamino- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - j) heterocyclyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkylamino- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - k) o aryl, provided if 2-substituted aryl, is 2-substituted with amino or chloro,
  - 25 l)  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - m) o aryl- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,
  - n) heterocyclyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl, provided  $\text{R}^{16}$  is not 3-methylindol-1-ylethyl,
  - o)  $\text{C}_{5-6}$ -cycloalkyl,
  - 30 p)  $\text{C}_{1-4}$ -aminoalkoxy,
  - q) heterocyclyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkoxy,
  - r) N-(heterocyclyl- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl)amino,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 313 -

- s) aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl where the alkyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino, and
- t) heterocyclyl-C<sub>1-4</sub>-alkylenyl where the alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-4</sub>-alkylamino;
- 5 wherein R<sup>17</sup> is selected from H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;
- wherein R<sup>13</sup> is selected from H, R<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroarylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,
- 10 heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, arylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl and
- 20 heteroarylcarbonyl;
- wherein R<sup>20</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;
- alternatively R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup> together with the nitrogen atom
- 25 form a 4-8 membered heterocyclic ring;
- wherein R<sup>21</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-alkylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, heterocyclyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, and aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;
- 30 wherein R<sup>22</sup> is selected from H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl;
- alternatively R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> together with the amide nitrogen atom form a 4-7 membered saturated heterocyclic ring;

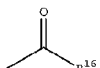
WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 314 -

- wherein  $R^{23}$  is selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and  $-(CH_2)_n$ -aryl; wherein n is 0, 1, 2 or 3; wherein m is 0, 1 or 2; and
- 5 wherein aryl, heterocyclyl are optionally substituted with one or more substituents selected from  $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ -cycloalkyl, chloro, fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ , cyano,  $-COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^{17})_2$ ,  $-S(O)_mR^{17}$ , and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;
- 10 and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

21. Compound of Claim 20 wherein  $R^{23}$  is H;



- wherein  $R^{12}$  is selected from  $\text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^{16}$ , optionally substituted benzyl and optionally substituted 5-10-membered heterocyclyl;
- 15 wherein  $R^{13a}$  and  $R^{13b}$  are independently selected from H, bromo, chloro, trifluoromethyl and methoxy;
- wherein  $R^{14}$  is selected from trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl,  $R^{19}R^{20}N$ -,  $R^{19}R^{20}N-C_{1-2}$ -alkyl and  $(R^{21}R^{22}N)(O=C)$ ;
- 20 wherein  $R^{15}$  is selected from H and  $C_{1-2}$ -haloalkyl;
- wherein  $R^{16}$  is selected from
- a) 4-6 membered saturated heterocyclyl,
  - b) 10 membered partially saturated heterocyclyl,
  - 25 c) 5-10 membered heteroaryl,
  - d)  $C_{1-3}$ -aminoalkyl,
  - e)  $C_{1-3}$ -aminoalkylamino,
  - f)  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkylamino,
  - g)  $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,
  - 30 h) phenylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,
  - i) phenyl- $C_{1-4}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,
  - j) heterocyclyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 315 -

- k) phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl,  
 l) C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 m) phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl,  
 n) 5-10-membered saturated or partially unsaturated  
 5 heterocyclylmethyl,  
 o) 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 p) C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl,  
 q) C<sub>1-3</sub>-aminoalkoxy,  
 r) [5- or 6- membered heterocyclyl]-C<sub>1-3</sub>-alkoxy,  
 10 s) N-(5-10-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino,  
 t) phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl where the alkyl portion is  
 substituted with amino, hydroxy or C<sub>1-3</sub>-alkylamino, and  
 u) 5- or 6-membered heterocyclyl-C<sub>1-3</sub>-alkylenyl where the  
 alkylenyl portion is substituted with amino, hydroxy or  
 15 C<sub>1-3</sub>-alkylamino;  
 wherein R<sup>17</sup> is selected from H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkyl, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl;  
 wherein R<sup>19</sup> is selected from H, R<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>-alkyl, amino-C<sub>1-3</sub>-  
 alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-cycloalkylamino-C<sub>1-3</sub>-  
 20 alkyl, C<sub>3-5</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-  
 alkylthio-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 heteroarylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6 membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-  
 alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 5-6 membered heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-  
 25 alkyl, phenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-  
 alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl,  
 C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, C<sub>3-6</sub>-  
 cycloalkylcarbonyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl,  
 phenylcarbonyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6-  
 30 membered heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, 5- or 6- membered  
 heteroarylcarbonyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl optionally  
 substituted with C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl;

WO 03/009850

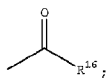
PCT/US02/23926

- 316 -

- wherein  $R^{19}$  is selected from H,  $C_{1-7}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -5-6-membered heterocyclyl,  $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl, amino- $C_{1-3}$ -alkyl and  $-(CH_2)_n$ -phenyl; alternatively  $R^{19}$  and  $R^{20}$  together with the nitrogen atom
- 5 form a 5-6 membered heterocyclyl ring;
- wherein  $R^{21}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{2-3}$ -alkenyl,  $C_{1-3}$ -alkylthio  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-3}$ -alkyl, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ -[5- or 6- membered heterocyclyl],  $-(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ -cycloalkyl, and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;
- 10 wherein  $R^{22}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -[5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;
- alternatively  $R^{21}$  and  $R^{22}$  together with the amide nitrogen atom form a 5-6 membered heterocyclyl ring;
- 15 wherein  $R^{23}$  is selected from H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -[5- or 6- membered heterocyclyl] and  $-(CH_2)_n$ -phenyl;
- wherein phenyl and heterocyclyl are optionally substituted with one or more substituents selected from  $C_{1-2}$ -haloalkyl,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $-(CH_2)_n$ - $C_{4-6}$ -cycloalkyl, chloro, fluoro,  $-OR^{17}$ ,  $-NR^{17}SO_2R^{17}$ ,  $-NR^{17}CO_2R^{17}$ ,  $-N(R^{17})_2$ , cyano,  $-COR^{17}$ ,  $-C(R^{17})_2N(R^{17})_2$ , nitro,  $-SO_2N(R^{17})_2$ ,  $-S(O)_nR^{17}$ , and  $C_{1-2}$ -haloalkoxy;
- and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

25

22. Compound of Claim 21 wherein  $R^{12}$  is selected from oxazolylpyridyl, 4-(N,N-dimethylamino)phenylmethyl, 2,2-

dimethyl-oxazolidinyl and ;

wherein  $R^{13a}$  is selected from H, bromo and chloro;

30 wherein  $R^{13b}$  is H;

wherein  $R^{14}$  is selected from N-pyrrolidinylcarbonyl, N-morpholinocarbonyl, N-piperidinylethylaminocarbonyl,



WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 317 -

benzylaminocarbonyl, N-methyl-N-benzylaminocarbonyl,  
 aminoethylaminocarbonyl, pyridylaminocarbonyl,  
 methylthioethylaminocarbonyl,  
 methylcarbonylaminoethylaminocarbonyl, 1-  
 5 methylpyrrolidinylethylaminocarbonyl,  
 phenethylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl,  
 cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-methyl-N-  
 phenethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, 4-  
 chlorophenylmethylaminocarbonyl,  
 10 phenoxyphenethylaminocarbonyl, allylaminocarbonyl, 4-  
 methylpiperazinylcarbonyl, 4-acetyl-piperazinylcarbonyl,  
 isopropylaminocarbonyl,  
 1-(N-cyclopropylmethylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 methylcarbonylamino)ethyl, 1-(N-isopropylamino)ethyl, 1-  
 15 (N-isobutyl-N-methylamino)ethyl, N-cyclopropylmethyl-N-  
 propylaminomethyl, N,N-dicyclopropylmethylaminomethyl, 1-  
 (N-propyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-  
 methylsulfonylamino)ethyl, triazolylmethyl, imidazol-1-  
 ylmethyl, 2-isopropylimidazol-1-yl-methyl, 2-  
 20 propylimidazol-1-yl-methyl, 2-oxo-pyrid-1-yl-methyl, 3-  
 pyridyl-oxymethyl, 2-methylimidazol-1-yl-methyl,  
 tetrazolylmethyl, 2,5-dimethylpyrrolidin-1-ylmethyl, 2-  
 oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl, 2-oxo-piperidin-1-yl-methyl,  
 4,5-dihydro-2-oxo-oxazol-3-yl-methyl, pyrrolidin-1-  
 25 ylmethyl, 2,6-dimethylpiperidin-1-ylmethyl, piperazin-1-  
 yl-methyl, 4-methylpiperazin-1-yl-methyl, piperidin-1-yl-  
 methyl, 1-(N-ethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-  
 dipropylamino)ethyl, 1-(N,N-diisopropylamino)ethyl, 1-(N-  
 (1-ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl-N-  
 30 methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methylbutyl)-N-  
 methylamino)ethyl, 1-(N-(4-  
 methylcarbonylamino)phenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-  
 (N-methylamino)ethyl, 1-(N,N-dimethylamino)ethyl, N,N-  
 dimethylaminomethyl, N-cyclopropylmethyl-N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 318 -

methylsulfonylaminomethyl, 1-(N-(3-thienyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-phenylmethoxyethyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(2-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-pyridyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(3-pyrrolidinyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(3-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-(4-methoxyphenyl)methyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 1-(N-methyl-N-aminoethylamino)ethyl, 1-(N-cyclohexylmethyl-N-methylamino)ethyl, N,N-dimethylaminomethyl, N-(1-hydroxycethyl)-N-methylaminomethyl, N-(1-hydroxyethyl)-N-methylaminomethyl,

N-propyl-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-propylamino, N-(methylsulfonyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-aminoethylamino, N-(methylsulfonyl)-N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino, N-(N',N'-diethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-dipropylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-diisobutylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-tert-butylmethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(cyclopropylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(2-furylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(3-thienylmethyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(N',N'-di(benzyl)aminoethyl)-N-methylsulfonylamino, N-(methylsulfonyl)-N-isobutylamino, N-(methylsulfonyl)-N-methylamino, N-(methylsulfonyl)-N-phenethylamino, N-(methylsulfonyl)amino, N-(benzylsulfonyl)amino, N-(propylsulfonyl)amino, N-(phenylsulfonyl)amino, N-(methylsulfonyl)-N-phenylpropylamino,

thienylsulfonylamino, (2-nitrophenyl)methylsulfonylamino, (2,4,6-trimethylphenyl)sulfonylamino, (2-cyanophenyl)sulfonylamino,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 319 -

N-methoxymethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-methoxyphenylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-benzylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-phenylethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-methyl-5-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(2-thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-thienylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(3-furylmethyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-(4-imidazolyl)-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopentylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-methylthiopropyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N-ethyl-N-cyclopropylmethylamino, N-isobutyl-N-cyclopropylmethylamino, N-cyclopropylcarbonyl-N-cyclopropylmethylamino, N,N-di(cyclopropylmethyl)amino,

N-methoxymethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isopropylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-isobutylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-tert-butylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-propylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pentylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-ethyl-N-aminoethylamino, N-propyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropyl-N-aminoethylamino, N-cyclopropylmethyl-N-aminoethylamino, N-cyclobutylmethyl-N-aminoethylamino, N-butyl-N-aminoethylamino, N-pentyl-N-aminoethylamino, N-hexyl-N-aminoethylamino, N-heptyl-N-aminoethylamino, N-(3-ethylbutyl)-N-aminoethylamino, N-cyclohexylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-(3-methoxyphenyl)carbonyl-N-aminoethylamino, N-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 320 -

benzylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-phenylethylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-pyridylcarbonyl-N-aminoethylamino, N-thienylmethyl-N-aminoethylamino, aminoethylamino, pyridylcarbonylamino, N-cyclopropylmethylamino, methylcarbonylamino, methoxycarbonylamino, trifluoromethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, methylaminocarbonylamino, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl and 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-yl;

wherein R<sup>15</sup> is H or trifluoromethyl;

wherein R<sup>16</sup> is selected from N-(piperidylmethyl)amino, aminopropylamino, aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, N-methylaminomethyl, N-(4-chlorophenyl)aminoethyl, N-methylaminomethyl, N,N-dimethylaminomethyl, 2-aminoethyl, aminopropoxy, pyrrolidinylmethoxy, N-methylaminomethylamino, 3-aminocyclopentyl, 4-aminocyclohexyl, 1-aminocyclohexyl, 2-indolyl, octahydro-indolyl, 1-methylindol-2-yl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, N-methylbenzopyrrololyl, 5-benzopyrrololyl, 2-benzofuran, benzodioxolyl, 2-benzothieryl, 4-imidazolylmethyl, 3-azetidiny optionally N-substituted with a substituent selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, cyclohexylmethyl and benzyl, 6-quinolyl, 2-quinolyl, 3-isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, N-methylpyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, 5-oxopyrrolidin-2-yl, 3-phenylpyrrolidin-2-yl, (1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl)methyl, thionyl, 4-piperidyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidyl, N-methyl-2-piperidyl, N-ethyl 4-piperidyl, N-isobutyl-4-piperidyl, 3-piperidyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 321 -

fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, isopropyl, 4-chlorophenylmethyl, benzyl, phenyl-2-hydroxyethyl, 1-(amino)benzyl, 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), naphthyl, (2-benzylamino)ethyl, 5 imidazol-4-yl-(1-amino)ethyl, phenyl-1-(methylamino)ethyl and phenyl-1-(amino)ethyl;

wherein  $R^{17}$  is selected from H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, 10 phenylpropyl, phenylethyl, benzyl and phenyl;

wherein  $R^{19}$  is selected from H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isopentyl, 3-ethylbutyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, cyclopropylmethyl, 1-(ethoxycarbonyl)cycloprop-2-ylmethyl,  $R^{23}SO_2$ -, 15 aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl, dipropylaminoethyl, diisobutylaminoethyl, di-tert-butylmethylaminoethyl, furylmethylaminoethyl, thienylmethylaminoethyl, benzylaminoethyl, di(furylmethyl)aminoethyl, 20 di(cyclopropylmethyl)aminoethyl, di(thienylmethyl)aminoethyl, di(benzyl)aminoethyl, phenylmethoxyethyl, pyridyloxymethyl, methylthiopropyl, methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, 25 pentylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclopropylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, methoxycarbonyl, methoxymethylcarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, optionally substituted 30 benzylcarbonyl, optionally substituted phenylethylcarbonyl, optionally substituted phenylcarbonyl and optionally substituted pyridylcarbonyl;

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 322 -

wherein R<sup>23</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropyl, cyclohexyl, methylsulfonyl, aminoethyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted imidazolyl, optionally substituted thienylmethyl, optionally substituted furylmethyl, optionally substituted pyrrolidinylmethyl, optionally substituted pyridylmethyl, optionally substituted thienylmethyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted phenylethyl and optionally substituted phenylpropyl;

alternatively R<sup>19</sup> and R<sup>20</sup> together with the nitrogen atom form a heterocyclic ring selected from triazolyl, tetrazolyl, 2-pyridone, oxo-pyrrolidinyl, 2-oxo-piperidinyl, 4,5-dihydro-2-oxo-oxazolyl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolin-1-yl, 3-methyl-2-oxo-imidazolin-1-yl, piperidinyl optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl, piperazinyl optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl, imidazolyl optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl, and pyrrolidinyl optionally substituted with one or more substituents selected from methyl, ethyl, propyl, and isopropyl;

wherein R<sup>21</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, allyl, methylthioethyl, methylthiomethyl, methylcarbonylaminoethyl, methylcarbonylaminomethyl, aminomethyl, aminoethyl, 1-methylpyrrolidinylethyl, piperidinylethyl, pyridyl, cyclopentylmethyl,

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 323 -

- cyclohexylmethyl, phenyl, 4-chlorophenylmethyl, 4-phenoxyphenylethyl, benzyl and phenylethyl;  
wherein R<sup>22</sup> is H or methyl;  
alternatively R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> together with the amide nitrogen  
5 aton form a ring selected from pyrrolidinyl, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, 4-acetypiperazinyl and 4-methylpiperazinyl;  
wherein R<sup>23</sup> is selected from H, methyl, ethyl, propyl, optionally substituted thienyl, optionally substituted  
10 phenyl, optionally substituted benzyl, optionally substituted phenylethyl and optionally substituted phenylpropyl;  
wherein phenyl and heterocyclyl are optionally substituted with one or more substituents selected from  
15 trifluoromethyl, methyl, nitro, cyano, chloro, methoxy, phenyloxy, acetyl, amino, dimethylamino and aminomethyl; and pharmaceutically-acceptable salts thereof.
23. A pharmaceutical composition comprising a  
20 pharmaceutically-acceptable carrier and a compound as in any of Claims 1-22.
24. A method of treating obesity in a subject, said  
method comprising administering an effective amount of a  
25 compound of Claims 1-22.
25. A method of treating diabetes mellitus in a  
subject, said method comprising administering an effective  
amount of a compound of Claims 1-22.
- 30 26. A method of treating disorders related to activation of a G-protein coupled receptor, in a mammal, said method comprising administering an effective amount of a compound of Claims 1-22.

WO 03/009850

PCT/US02/23926

- 324 -

27. The method of Claim 26 wherein the receptor is a melanocortin receptor.

5        28. The method of Claim 27 wherein the melanocortin receptor is MC4R.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/23926

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/495	C07D295/18	C07K5/078	C07K5/062	C07K5/065
	C07D487/08	A61P3/04	A61K31/496	A61K31/55	C07D205/04
	C07D211/60	C07D211/62	C07Q317/68	C07D213/82	C07D213/81

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the lists searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 64002 A (PATCHETT ARTHUR A ; PLOEG LEONARDUS H T V D (US); YE ZHIXIONG (US);) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application examples page 14, line 10 - line 26; claim 1	1-28
Y	BARAKAT K J ET AL: "Synthesis and biological activities of phenyl piperazine-based peptidomimetic growth hormone secretagogues" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 11, 2 June 1998 (1998-06-02), pages 1431-1436, XP004137217 ISSN: 0960-894X	1-28
X	the whole document, particularly table 1	1-4, 23-28

---  
-/-

☒ Special documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"O" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

14 October 2002

Date of mailing of the international search report:

22/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5919 Palisade 2  
NL - 2250 HZ Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2000; Tx. 31 851 epl nl,  
Fax (+31-70) 340-5016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/23926
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D215/48 C07D213/38 C07D207/09 C07D209/14 C07D217/14 C07D319/18 C07D207/08 C07D211/26 C07D217/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search forms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG; ENTZERTHO MICHAEL (DE); HALLERMAYER BERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19) examples where A = A0 claims 1,9	1-28
X	WO 95 34311 A (PATCHETT ARTHUR A; CHEN MENG HSIN (US); MERCK & CO INC (US); NAKGU) 21 December 1995 (1995-12-21) examples page 48, line 16 - line 31; claim 1	1-19, 23-28
P, X	US 2002/091090 A1 (HAY BRUCE A ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) paragraph '0129'; claim 1; example 27 -/-	1-19, 23-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 October 2002		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 581A Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seymour, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 02/23926

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 070511 A (RUEDIGER EDWARD H ;RUEL REJEAN (CA); THIBAUT CARL (CA); POINDEXTE) 12 September 2002 (2002-09-12) page 29, line 9 - line 13; claims 1,8; table 8 -----	1-28
E	WO 02 059117 A (MANCOSO VINCENT ;MARTINELLI MICHAEL JOHN (US); ROTHHAAR ROGER RYAN) 1 August 2002 (2002-08-01) claims 1-33, examples page 47, line 5 - line 15 -----	1-19, 23-28
E	WO 02 059108 A (MANCOSO VINCENT ;BIGGERS CHRISTOPHER KELLY (US); FISHER MATTHEW JO) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document -----	1-19, 23-28

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) July 1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/23926
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Claims Nos.:</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  Although claims 24-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Claims Nos.:</b> 1-7, 9-28 (all partially) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/>	<b>Claims Nos.:</b> because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02/23926

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-7,9-28 (all partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the structural search has been restricted to compounds according to claim 8, in which R is an ortho-substituted phenyl ring, k is 1 and R<sub>2</sub> is -C(O)R<sub>8</sub> where R<sub>8</sub> is a tetrahydroisoquinoline or azetidine ring.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/23926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964002	A	16-12-1999	AU 742425 B2
			AU 4680199 A
			CA 2334551 A1
			EP 1085869 A1
			JP 2002517444 T
			WO 9964002 A1
			US 6294534 E1
			US 2001029259 A1
WO 9811128	A	19-03-1998	DE 19636623 A1
			DE 19720011 A1
			AU 721035 B2
			AU 4119697 A
			BG 103250 A
			BR 9712023 A
			CN 1230196 A
			CZ 9900823 A3
			EE 9900115 A
			WO 9811128 A1
			EP 0927192 A1
			HR 970481 A1
			JP 2000505100 T
			NO 991130 A
			NZ 334543 A
			PL 331989 A1
			SK 29799 A3
			TR 9900537 T2
			US 6344449 B1
			ZA 9708083 A
			HU 9904501 A2
WO 9534311	A	21-12-1995	AU 2695795 A
			WO 9534311 A1
			US 5777112 A
US 2002091090	A1	11-07-2002	NONE
WO 02070511	A	12-09-2002	WO 02070511 A1
			WO 02069905 A2
WO 02059117	A	01-08-2002	WO 02059117 A1
			WO 02059108 A1
WO 02059108	A	01-08-2002	WO 02059117 A1
			WO 02059108 A1

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1996)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 6 3
C 0 7 D 209/18	C 0 7 D 209/18	4 C 0 8 6
C 0 7 D 211/60	C 0 7 D 211/60	4 C 2 0 4
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 215/48	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 217/26	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 233/64	C 0 7 D 233/64	1 0 5
C 0 7 D 295/18	C 0 7 D 295/18	A
C 0 7 D 317/68	C 0 7 D 317/68	
C 0 7 D 319/16	C 0 7 D 319/16	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 487/08	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 フオツチエ, クリストファー・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ティンバーウツド・アベ  
ニユー・5 3 3

(72)発明者 アラサシンガム, プレミラ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ライムストーン・ドライ  
ブ・2 7 9 4

(72)発明者 ボー, ユンシン・ワイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0、サウザンド・オークス、カリエ・ベラクルス・4  
1 9

(72)発明者 チエン, ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ギリンガム・サークル・  
2 3 4 2

(72)発明者 ゴールドバーグ, マーティン・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 3 5、レセダ、アーチウツド・1 9 0 5 0、ナンバー・  
1

(72)発明者 ハン, ニアンホー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ラットランド・プレイス  
・2 2 1 7

(72)発明者 シエ, フォン・イン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ラ・カサ・コート・3 1  
2 7

(72)発明者 ケリー, マイケル・ジー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94080、サウス・サン・フランシスコ、コーポレート・ドライブ・2

(72)発明者 リュウ, チンイアン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・93012、カマリヨ、パセオ・ヒラソール・4631

(72)発明者 ノーマン, マーク・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ビーナス・ストリート・130

(72)発明者 スミス, ダンカン・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91362、サウザンド・オークス、フアーンリーフ・コート・2287

(72)発明者 ステツク, マーキアン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・93015、ファイルモア、アラスミス・レーン・978

(72)発明者 タマヨ, ヌリア

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、ニューベリー・パーク、カミノ・デ・ラ・ロサ・4394

(72)発明者 シイ, ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ティンバーウッド・アベニュー・565

(72)発明者 シウ, シミン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・93021、ムーアパーク、スプリング・ロード・600、アパートメント・106

F ターム(参考) 4C031 MA10

4C034 AN01

4C050 AA03 BB04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04

4C054 AA02 CC01 DD04 DD38 EE01 FF01

4C055 AA01 BA01 BA06 BA58 BB11 CA01 CA02 CA06 CA58 CB11

DA01 DA06 DA58 DB11

4C063 AA01 BB07 BB09 CC15 CC36 CC42 CC52 CC61 CC92 DD02

DD03 DD12 DD15 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC73 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08

GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZC35 ZC42

4C204 BB01 CB03 DB26 EB01 FB01 GB01